

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE FÍSICA

Maira Barros Ferreira



**SIMULAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DE DOSE DE FEIXES
DE PRÓTONS APLICADO AO GLIOBLASTOMA
MULTIFORME UTILIZANDO DADOS DE MRI**

Rio de Janeiro
2016
Maira Barros Ferreira

SIMULAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DE DOSE DE FEIXES DE PRÓTONS
APLICADO AO GLIOBLASTOMA MULTIFORME UTILIZANDO DADOS DE MRI

Trabalho de conclusão de curso apresentado como parte dos
requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Física
Médica na Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Área de concentração: Física Médica – Radioterapia

Orientador: Dr. Bruno Mota

Colaborador: Doutorando Victor Braga

Rio de Janeiro, RJ-Brasil
2016

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me dado saúde e força para superar todas as dificuldades que encontrei durante minha graduação.

A minha mãe Fátima que lutou de forma incessante para ver o sucesso dos seus filhos, mesmo tendo poucos recursos para isso. Que me apoiou e incentivou desde o primeiro dia dessa trajetória. A quem eu dedico todas as minhas conquistas e agradeço por tudo.

Ao meu padrasto Heitor que me ajudou durante toda a minha vida pessoal e nos meus estudos, me dando a oportunidade de crescer e estar aonde estou hoje.

Aos meus irmãos e sobrinhas, Pâmela, Pedro, Maria Eduarda e Ana Clara, que estiveram comigo a todo momento, que se fizeram presentes mesmo quando distantes na minha estadia nos Estados Unidos e que me deram o carinho que eu precisava todos os dias.

Ao meu noivo e futuro esposo Thiago que acompanhou minha trajetória desde o ensino médio e a todo momento me incentivou. A ele, que me fez sorrir quando parecia que tudo ia dar errado. Me fez acreditar que esse dia iria chegar, sendo sempre meu momento de paz.

Aos amigos que fiz durante o intercâmbio, que se tornaram minha segunda família.

Aos amigos que fiz na universidade por todos os momentos de aflição e aprendizado compartilhados.

Ao meu orientador Dr. Bruno Mota que mesmo com seu dia a dia corrido e atarefado, conseguia arrumar um tempo para seguir o nosso projeto.

Ao meu segundo orientador Victor Braga que me ajudou muito, diariamente, e me deu todo o suporte necessário para esse trabalho.

Ao meu orientador de iniciação científica Dr. João Torres que confiou no meu potencial trazendo o tema deste trabalho para colocarmos em prática.

Por fim, agradeço a todos aqueles que passaram pela minha vida nessa fase tão importante e que me ajudaram de alguma forma a trilhar esse caminho.

RESUMO

O Glioblastoma Multiforme é o tumor cerebral mais frequente na idade adulta, representando cerca de 40% dos tumores primitivos do Sistema Nervoso Central. Apesar destes tumores constituírem apenas 2% de todos os processos oncológicos, estão associados com grande deterioração das capacidades e funções cerebrais, e com prognóstico difícil, contribuindo para o impacto individual e social destes tumores. Após o diagnóstico do Glioblastoma Multiforme, o tratamento padrão consiste na cirurgia para remoção máxima possível do tumor, radioterapia e quimioterapia. A sobrevida média destes pacientes, quando tratados com terapia convencional, é de cerca de 12 meses após o diagnóstico. A radioterapia consiste na aplicação de doses de radiação para tratamento de um tecido canceroso, impedindo o crescimento dessas células. Essa técnica, apesar de obter muito sucesso, não limita os efeitos da radiação às regiões afetadas pela doença, causando danos a tecidos sadios adjacentes. Entretanto, há uma técnica de radioterapia, já empregada em alguns países, que utiliza feixe de prótons para o tratamento de tumores. Os prótons são partículas carregadas pesadas que possuem uma forma de interação com a matéria bem específica. Eles perdem pouca energia no material até serem completamente parados, onde depositam a maior parte de sua energia, fenômeno conhecido como pico de Bragg. Devido a essa característica, a radioterapia com feixe de prótons se torna uma técnica que diminui os danos nos tecidos sadios adjacentes ao tumor, uma vez que a maior parte da dose de radiação é depositada no mesmo. No Brasil, atualmente, faz-se o uso de radioterapia com feixe de fótons e elétrons, partículas que depositam uma quantidade considerável de dose de radiação nos tecidos sadios devido as suas propriedades de interação com a matéria. Sendo assim, a terapia com prótons teria vantagens em relação a convencional, inclusive para o tratamento de Glioblastoma Multiforme. Com essa técnica seria possível eliminar de forma considerável as células tumorais, protegendo outras regiões importantes do cérebro, podendo oferecer uma sobrevida maior para o paciente. Esse trabalho faz o uso de simulação em Monte Carlo, com um modelo matemático baseado em dados extraídos de imagens de ressonância magnética, para indicar as vantagens da terapia com feixe de prótons para o tratamento de Glioblastoma. Os resultados obtidos mostram que os prótons depositam a maior concentração de dose relativa na profundidade do tumor. Por outro lado, o feixe de fótons continua depositando energia após a região que se encontra o tumor. O objetivo final do trabalho foi a verificação de que a simulação da terapia de prótons indica esse tratamento como uma boa opção para o tratamento do Glioblastoma.

Sumário

1. Introdução	5
1.1 Histórico	9
1.2 Motivação	11
1.3 Objetivos	12
2. Fundamentos Teóricos	13
2.1 Princípios Físicos	13
2.1.1 Interação de partículas carregadas com a matéria	13
2.1.2 Interação de raios-x e gamma com a matéria	16
2.1.3 Perda de energia	18
2.1.4 Alcance das partículas	21
2.1.5 Dose absorvida	23
2.2 O Método de Monte Carlo	26
2.2.1 Simulação em Monte Carlo usando o Geant4	28
2.2.2 Estrutura do programa	30
2.3 Noções básicas de neuroanatomia	36
2.3.1 Distribuição dos neurônios	37
2.3.2 Divisões principais do sistema nervoso central	38
2.3.3 Envoltórios do sistema nervoso central	40
2.3.4 Glioblastoma Multiforme	41
3. Metodologia	44
3.1 Descrição das simulações	44
4. Resultados	52
5. Discussões	56
6. Conclusão	58
7. Perspectivas Futuras	60
8. Referências	61

1. Introdução

O termo câncer se refere a um conjunto de mais de 100 doenças nas quais ocorre um crescimento desordenado de células, que tendem a se dividir rapidamente e a invadir tecidos e órgãos. Tais células, designadas células cancerosas, determinam a formação de tumores ou neoplasias malignas. Já um tumor benigno se refere apenas a uma massa localizada de células que se dividem de forma mais lenta, semelhante ao seu tecido original, não oferecendo riscos a vida do paciente. O câncer é a segunda causa de morte brasileira segundo o Sistema de Informações sobre Mortalidade. A última estimativa realizada pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), que é válida para os anos de 2016/2017, prevê a ocorrência de 596 mil novos casos de câncer no país, sendo 295.200 para o sexo masculino e 300.800 para o sexo feminino^[1].

Dentre os tumores cerebrais mais danosos, encontra-se o Glioblastoma Multiforme. Estima-se que este tipo de tumor afete homens com uma frequência 60% maior do que mulheres; o diagnóstico ocorre tipicamente com idades superiores a 65 anos^[21]. O córtex cerebral é a camada mais externa do cérebro. Ele é formado pela chamada substância cinzenta, que é uma região com alta concentração de neurônios e é o local de recepção e de integração de informações e respostas. Na maioria dos casos, o Glioblastoma atinge a região mais interna do córtex cerebral que possui grande quantidade de prolongamentos de neurônios, conhecida como substância branca. A figura 1 ilustra as regiões citadas. Sua localização é no interior do órgão e, portanto, o fato de o Glioblastoma Multiforme se localizar nessa substância, indica que ele é um tumor situado em locais profundos, ou mais internos do cérebro, tornando seu tratamento mais complicado. Além disso, o local de maior incidência dessa patologia é na substância branca do lobo frontal, indicado na figura 1, sendo o lobo temporal o segundo lugar de localização preferencial^[21].

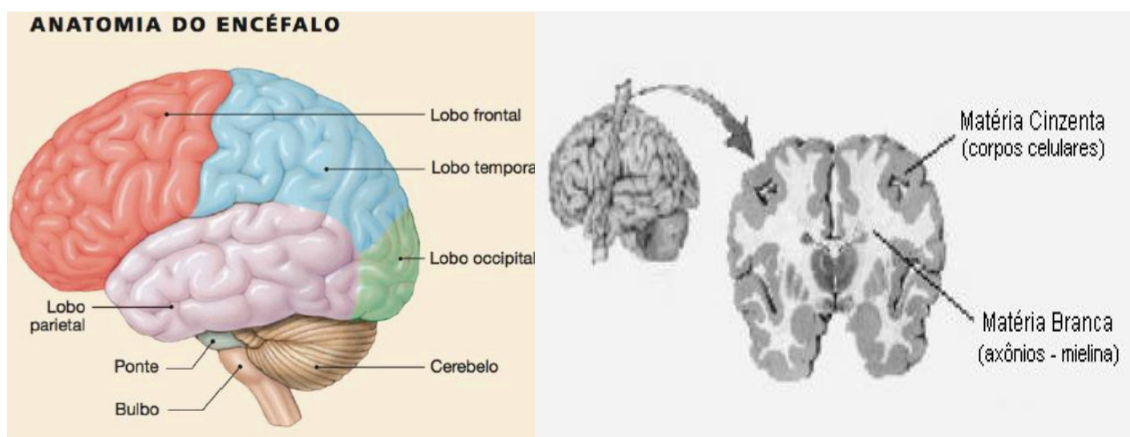


Figura 1. À esquerda: localização dos lobos cerebrais.[15] À direita: corte transversal do cérebro mostrando a localização das substâncias branca e cinzenta e dos núcleos.[16]

As formas de tratamento do Glioblastoma são a cirurgia, radioterapia e quimioterapia. As três técnicas são combinadas de forma a eliminar a maior parte das células tumorais. Quando o tumor é situado em local cirurgicamente acessível, o tratamento usualmente se inicia com a cirurgia, para retirar o máximo de tecido tumoral. O tratamento continua em seguida com as outras técnicas de radioterapia e quimioterapia para eliminação do tecido residual doente. A quimioterapia é um tratamento com medicamentos que se misturam ao sangue e são levados a todas as partes do corpo, destruindo as células cancerosas e combatendo o câncer. A radioterapia consiste no uso de radiações ionizantes direcionadas para destruir um tumor ou impedir que ele aumente. Entre as diversas fontes de energia utilizadas atualmente na radioterapia, os mais utilizados são aparelhos que geram radiação a partir de energia elétrica, liberando raios X e elétrons. Porém, uma nova técnica de tratamento já vem sendo empregada em alguns países, a radioterapia com feixe de prótons. Um feixe de prótons possui algumas vantagens em relação aos citados anteriormente. Os fótons de raios X e os feixes de elétrons espalham-se de forma mais ampla e tecidos saudáveis recebem também doses consideráveis de radiação indesejada. Por outro lado, o próton, por ser cerca de 2000 vezes

mais pesado que o elétron, tem uma trajetória com poucos desvios, depositando sua energia de forma mais localizada nos últimos milímetros da sua trajetória^[4]. Assim, um feixe de prótons deposita uma fração apreciável de sua energia no tecido canceroso. Este fenômeno, ilustrado na Figura 2, é conhecido como o pico de Bragg e demonstra que um tratamento radioterápico utilizando feixes de prótons pode ser muito mais preciso no que diz respeito aos efeitos colaterais no tecido saudável.

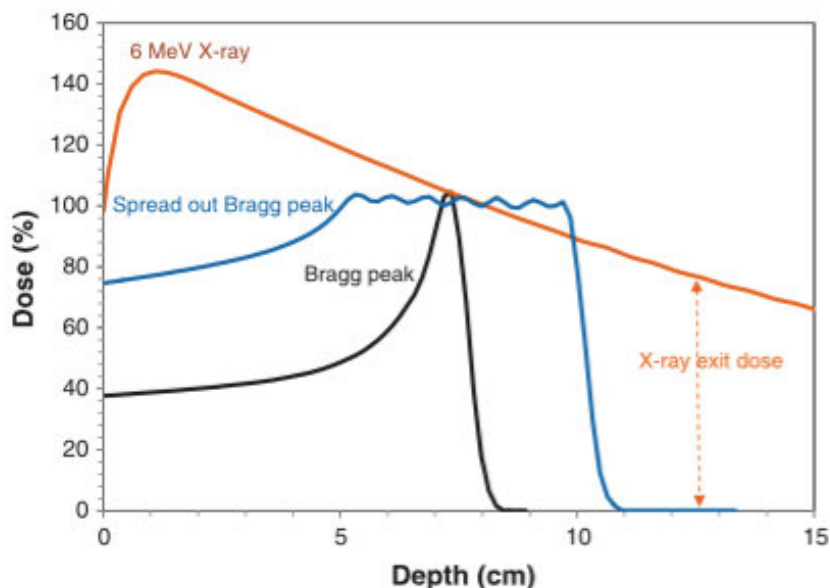


Figura 2. Ilustração do pico de Bragg e comparação da deposição de dose de fótons e prótons. A dose final depositada por um feixe de prótons é ilustrada pela linha azul no gráfico. O pico de Bragg assume esse formato pois é preciso fazer um somatório de vários picos para irradiar toda a espessura do tumor, uma vez que um pico sozinho possui milímetros de largura. [3]

Essas características de distribuição de dose de um feixe de prótons indicam que o uso dessa terapia para o tratamento de Glioblastoma Multiforme seria ideal. Como citado anteriormente, adjacente ao tumor está localizada a substância cinzenta do cérebro, onde se encontram os aglomerados de neurônios. Portanto, o fato dos prótons depositarem energia de forma localizada, faz com que a substância cinzenta, que é de crucial importância para as funções cognitivas do ser humano, seja preservada, ao mesmo tempo em que o tumor é irradiado com doses altas de radiação, tornando o tratamento mais eficiente. Portanto, os objetivos de qualquer tratamento com radiação, o de curar e/ou amenizar a doença e minimizar os efeitos colaterais, são atingidos e ressaltados com

tratamento com o uso de feixe de prótons. Em suma, os prótons podem ser superiores aos outros tratamentos clínicos para diversos tumores, pelos seguintes motivos^[7]:

- Eles possuem características físicas de deposição de dose favoráveis aos tecidos, permitindo uma deposição exata de energia, afetando minimamente tecidos e órgãos saudáveis.
- Uma vez que afetam minimamente tecidos próximos, doses de radiação elevadas podem ser utilizadas para irradiar o tumor.
- Suas características radiobiológicas são similares com aos fótons e são medicamente conhecidos.

Esse trabalho utilizou imagens de ressonância magnética. O planejamento de radioterapia requer modalidades de imagem sofisticadas e a ressonância magnética (MRI) introduziu vários benefícios de imagem adicionais que podem conferir uma vantagem sobre o uso da tomografia computadorizada (TC) no planejamento da radioterapia, como a definição melhorada de tecidos moles, imagens multiplanares e volumétricas, bem como informações fisiológicas e bioquímicas do tecido. Além disso, utilizar MRI para modelar tecidos e órgãos, é um passo no caminho da medicina individualizada, podendo-se adaptar o planejamento para cada paciente e para cada tumor, caracterizando um grande avanço na medicina. No entanto, a ressonância magnética ainda não ocupou o lugar da TC para o planejamento da radioterapia na maioria dos locais. As razões para isso incluem principalmente a má imagem de osso e a falta de informação de densidade de elétrons necessária para cálculos de dosimetria e a escassez de software de computador amplamente disponível para integrar e manipular de forma precisa e confiável imagens de RM dentro de sistemas de planejamento de radioterapia existentes^[26].

1.1 Histórico

O tratamento do câncer com o uso da radiação, começou a ser utilizado já em 1895, quando Röntgen descobriu os raios x. Devido ao desconhecimento, naquela época, dos riscos associados a radiação, acredita-se que os pioneiros desse estudo morreram de câncer radioinduzido. Mais tarde, em 1916, Coolidge desenvolveu o primeiro tubo de raio-x, tornando a terapia popular^[7]. Até 1940, utilizaram-se de raios x de energia da ordem do KeV. Com o final da Segunda Guerra Mundial, deram início a construção de Betatrons, acelerador principalmente de elétrons, e aceleradores lineares, pois os pesquisadores desejavam se aprofundar mais no conhecimento das interações da radiação com a matéria^[7]. Ainda ao final da década de 30, Ernest Lawrence desenvolveu o chamado Ciclotron, um acelerador de prótons. Juntamente com seu irmão John Lawrence, utilizou seu invento para o tratamento de câncer. Infelizmente, os resultados foram inconclusivos, uma vez que eles não tinham informações sobre a distribuição de dose^[7].

Após a Segunda Guerra, em 1946, o professor de física na Universidade de Harvard, Robert Wilson, foi o primeiro a observar a distribuição de dose de prótons e com isso propôs a utilização dessas partículas para terapia de câncer em seu artigo “Radiological Use of Fast Protons”^[5]. Em 1954, o primeiro paciente com câncer recebeu terapia de prótons no Laboratório de Radiação Berkeley. Ciclotrons e programas de terapia de prótons foram utilizados em seguida na Universidade de Harvard (1961), na Universidade da Califórnia, Davis (1964) e no Laboratório Nacional Los Alamos, (1974)^[5]. Após este período pioneiro, laboratórios soviéticos e no Japão iniciaram programas de terapia do câncer. Durante décadas, a terapia de prótons ainda era um tratamento de câncer oferecido em um número limitado de laboratórios físicos. Nesse meio tempo, outros avanços no diagnóstico e no tratamento de câncer continuaram a evoluir. Estes avanços ajudaram a tornar a terapia de prótons um tratamento mais eficaz e preciso. Estes incluíram a criação e melhoria de tomografia computadorizada e ressonância magnética para identificar a localização e as fronteiras de um tumor e de tecidos normais, inclusão de um software de computador que cria um modelo virtual em três dimensões de um tumor, permitindo a entrega precisa do tratamento, além de

dispositivos de imobilização do paciente para garantir a estabilidade do mesmo durante o tratamento, evitando erros e acidentes.

Embora a terapia de prótons tenha sido utilizada para tratar tumores por quase 60 anos, tornou-se mais recentemente aceita e utilizada nos Estados Unidos. Em 1991, o Loma Linda Medical Center, na Califórnia, abriu o primeiro centro de terapia de câncer com a utilização de feixes de prótons de base hospitalar, com um acelerador mais adequado para um hospital ou centro médico, o chamado de síncrotron, que produz feixes de energias mais altas do que às dos ciclotrons utilizados anteriormente^[7]. Em 2006, haviam cinco centros de terapia de prótons nos Estados Unidos. Em 2012, esse número aumentou para 10, com outros sete centros em vários estágios de construção e desenvolvimento^[9].

Como ilustra a figura 3, existem vários centros de terapia com prótons e íons pesados em funcionamento e outros em construção espalhados pelo planeta.

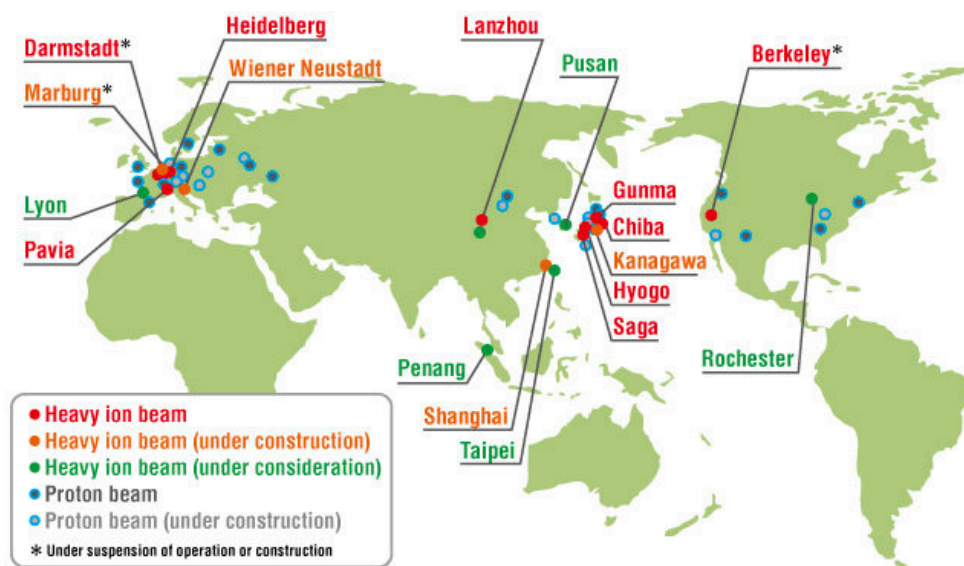


Figura 3. Centros de terapia de prótons e íons pesados em funcionamento e em construção. [9]

1.2 Motivação

Um dos principais papéis do físico medico está diretamente relacionado ao uso seguro da radiação ionizante, assim como o estudo e introdução de novas tecnologias que tragam benefícios a população em geral no que diz respeito a diagnóstico e tratamento com o uso da radiação. A terapia por radiação de prótons é uma das mais precisas formas de tratamento não invasivo de câncer. Desta forma, poupam-se mais tecidos sadios do que na radioterapia convencional, permitindo altas doses sobre um tumor específico. A motivação deste trabalho é portanto avançar na busca de um tratamento radioterápico mais seguro e eficaz, a terapia com prótons, que atualmente ainda é inexistente no Brasil. A motivação para escolha específica do tumor cerebral Glioblastoma multiforme vêm da agressividade dessa doença e da dificuldade de tratamento. Portanto, um dos objetivos do trabalho é ressaltar as vantagens do uso da terapia com prótons para esse tipo de tumor no Brasil. Além disso, a motivação científica é ainda maior em relação ao futuro desse trabalho, que tende a avançar de um modelo matemático para um modelo anatômico, podendo assim utilizar o software de simulação em questão, o Geant4, como um sistema de planejamento da terapia com prótons.

1.3 Objetivos

Este trabalho consiste no estudo da distribuição de dose de um feixe de prótons em um tecido cerebral com aplicação ao tumor Glioblastoma Multiforme. Para isso, foram utilizadas simulações em Monte Carlo com o código do Geant4, que é considerado um padrão mundial para a física de partículas elementares e de altas energias, incorporando um grande número de processos físicos de interações de partículas.

O modelo utilizado foi baseado em dados reais de imagens de ressonância magnética de um paciente com 70 anos. O objetivo final do trabalho é verificar se a simulação da terapia com prótons indica esse método como uma boa alternativa para o tratamento de Glioblastoma Multiforme em comparação com as terapias convencionais.

2. Fundamentos Teóricos

2.1 Princípios Físicos

2.1.1 Interação de partículas carregadas com a matéria

Quando partículas carregadas atravessam um meio, elas interagem com um ou mais elétrons ou com o núcleo de praticamente todos os átomos presentes por diversos processos devido a interações de forças coulombianas. A probabilidade de uma partícula carregada atravessar uma espessura de matéria sem interagir é nula.

As colisões podem ser subdivididas em *soft* e *hard*.^[4] Esses nomes se referem a distância da trajetória da partícula ao núcleo de um átomo, de acordo com o parâmetro de impacto “ b ” e o raio “ a ” do átomo (Figura 5). Quando a partícula carregada passa a uma longa distância do átomo ($b \gg a$) ela exerce influência sobre o átomo como um todo, excitando-o e algumas vezes ionizando-o por ejeção de um elétron de uma camada de valência. Essas são as chamadas *soft collisions* ou colisões leves^[4]. Esse tipo de interação transfere muito pouca energia ao meio. Entretanto, é mais provável que uma partícula tenha uma trajetória longe do núcleo do átomo, com b grande, do que atingi-lo. Por isso, as colisões leves são as que mais ocorrem entre uma partícula carregada e um meio. Quando o parâmetro de impacto é da ordem do núcleo atômico ($b \sim a$) a partícula interage com um elétron da camada de valência, ejetando-o. A esse elétron ejetado dá-se o nome de raio delta (δ) e essa é conhecida como *hard collision* ou colisão forte^[4]. Os raios delta possuem energia suficiente para sofrer outras interações coulombianas em um caminho diferente da partícula carregada primária que os geraram. Além disso, quando a partícula incidente possui um parâmetro de impacto menor do que o raio atômico, mas ainda não se encontra na proximidade do núcleo, interagindo com elétrons de camadas eletrônicas mais internas e provocando a sua ionização ou excitação, a vacância gerada pela retirada desse elétron tende a ser preenchida por um elétron de uma camada mais externa, acarretando na

emissão de um fóton, chamado de raio-x característico. Este por sua vez também poderá depositar energia no meio seguindo sua própria trajetória. Quando o parâmetro de impacto é muito menor que o raio atômico ($b \ll a$), a força coulombiana interage principalmente com o núcleo. E ao passar nas proximidades do núcleo, a partícula carregada é freada produzindo fótons com energia equivalente à energia cinética perdida pela partícula freada. Esses fótons são chamados de *bremmstrahlung* e as colisões são referidas como colisões por radiação^[4]. Esse tipo de colisão, no entanto, tem uma probabilidade de ocorrência inversamente proporcional ao quadrado da massa da partícula. Por esse motivo, a geração de *bremmstrahlung* só é significativa para elétrons.

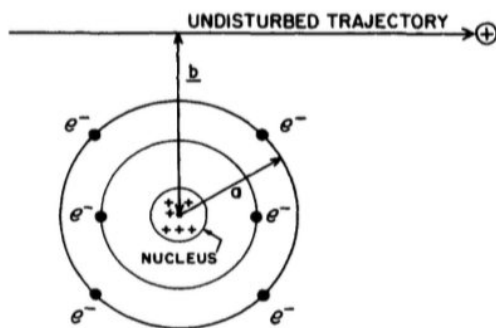


Figura 4. Parâmetro de impacto b .^[4]

Para entender a frequência de ocorrência das interações, é utilizada uma quantidade denominada como seção de choque. Esta nada mais é do que a probabilidade de ocorrer uma determinada interação para uma determinada partícula em um meio. A seção de choque para as colisões inelásticas que produzem o *bremmsstrahlung* é proporcional ao quadrado do número atômico do meio absorvedor (Z^2) e inversamente proporcional ao quadrado da massa da partícula incidente. Isso é o mesmo que dizer que em meios com baixo número atômico, como água e tecido humano, elétrons perdem energia predominantemente por eventos de ionização com elétrons atômicos (colisões soft e hard)^[18]. Em materiais com número atômico maior, como o chumbo, colisões inelásticas com o núcleo (*bremmsstrahlung*) são mais importantes^[18]. A mesma idéia de seção de choque pode ser expandida para todas as outras interações. A partícula carregada com parâmetro de impacto muito menor do que o raio atômico pode ainda sofrer colisões elásticas com o núcleo, sendo apenas desviado da sua trajetória, sem perda de energia ou

emissão de raios-x. A seção de choque dessa interação também é proporcional a Z^2 e por essa razão os elétrons sofrem muito espalhamento em meios com alto número atômico^[18].

Partículas carregadas pesadas, como os prótons, perdem energia cinética no material em maior parte por colisões inelásticas com elétrons atômicos. A maioria dos prótons segue uma trajetória aproximadamente retilínea pois a sua massa de repouso é 1832 vezes maior do que a massa dos elétrons^[5]. Outra interação possível de um próton com o meio são as reações nucleares. Estas ocorrem para prótons com muita energia cinética (100MeV)^[5]. Nesse tipo de interação, o parâmetro de impacto b é menor do que o raio do núcleo, ou seja, o próton entra no núcleo acarretando na ejeção de outras partículas carregadas e/ou nêutrons presentes no núcleo^[5].

A figura a seguir exemplifica os tipos de interação de prótons com um meio.

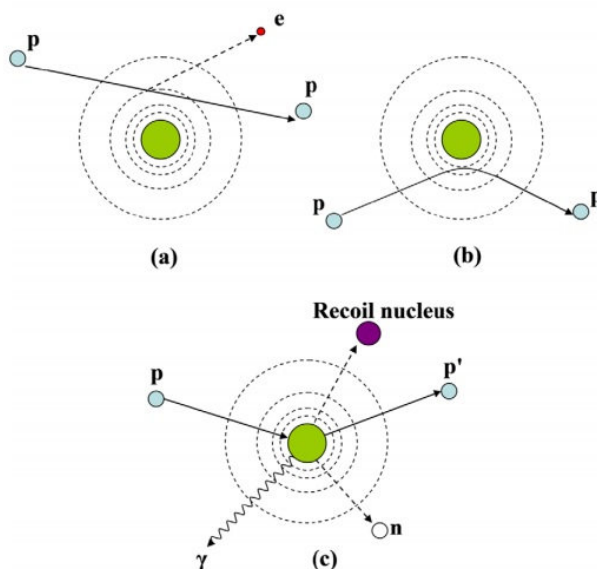


Figura 5. Ilustração dos mecanismos de interação de prótons. (a) interação coulombiana inelástica com elétrons atômicos. (b) interação elástica com o núcleo. (c) reações nucleares. [5]

O acelerador linear utilizado em radioterapia produz feixes de elétrons que são acelerados por meio de uma diferença de potencial. Esses elétrons podem se chocar com um alvo, geralmente de tungstênio, produzindo raio-x de bremsstrahlung que irão atingir o paciente, ou podem ser direcionados diretamente ao paciente reproduzindo um tratamento

com elétrons. O tratamento com fótons é, portanto, baseado em um espectro de energia de bremsstrahlung, enquanto que o tratamento com partículas carregadas é praticamente monoenergético.

2.1.2 Interação de raios-x e gama com a matéria

Os tipos de interações mais importantes, em relação a radiologia, de raios-x e gama com a matéria são o efeito Fotoelétrico, efeito Compton e Produção de Pares^[4]. Essas interações transferem energia a elétrons, que então transferem energia para a matéria pelos meios citados no item anterior. Tendo em vista que o principal foco do trabalho são partículas carregadas, as interações de raios-x e gama serão apenas brevemente introduzidas e discutidas. No efeito fotoelétrico, o fóton incidente no material cede toda sua energia para elétrons atômicos, ejetando-os.^[4] A energia cedida ao elétron é, portanto, a diferença de energia do fóton incidente e a energia de ligação da camada na qual o elétron se encontrava. Este irá seguir sua trajetória, depositando energia no material por diversos processos. A Figura 7 ilustra este processo.

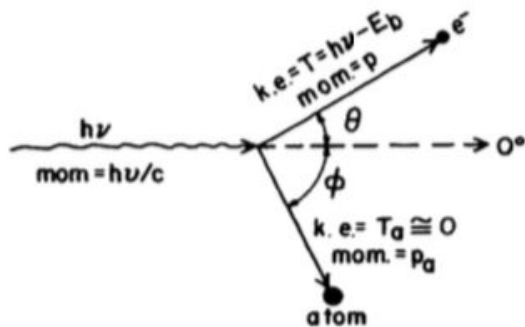


Figura 6. Ilustração do efeito Fotoelétrico. [4]

No efeito Compton, o fóton incidente cede parte da sua energia para um elétron, tratado como livre, espalhando-o a um certo ângulo com uma determinada energia^[4]. Como o fóton é desviado, perdendo energia cinética, a energia cedida ao elétron será correspondente a diferença de energia inicial e final do fóton e essa energia final é dependente do ângulo em que o mesmo foi espalhado e da energia inicial dele^[4].

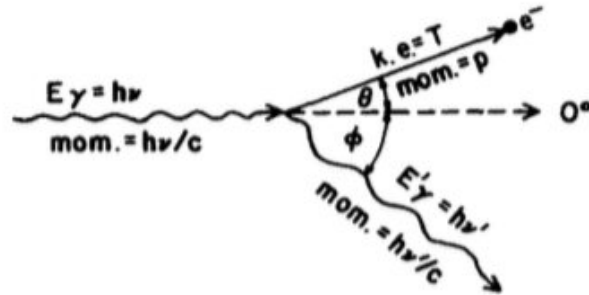


Figura 7. Ilustração do efeito Compton. [4]

Já a produção de pares ocorre quando o fóton tem sua trajetória próxima ao núcleo^[4]. Nesse processo o fóton desaparece e provoca o surgimento de um elétron e um pósitron. Portanto, para ocorrer esse tipo de interação, é necessário que o fóton incidente possua energia de no mínimo duas vezes a massa de repouso do elétron ($2m_0c^2$)^[4].

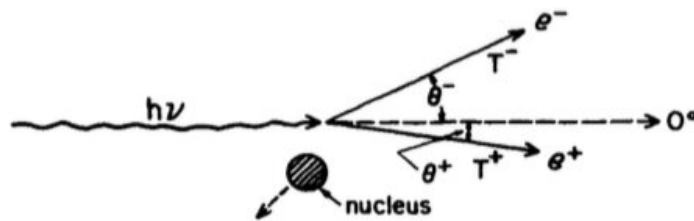


Figura 8. Ilustração da Produção de Pares. [4]

A importância relativa desses efeitos depende da energia inicial do fóton e do número atômico do meio absorvedor. Cada tipo de interação é predominante em uma faixa de energia como ilustra a figura 10.

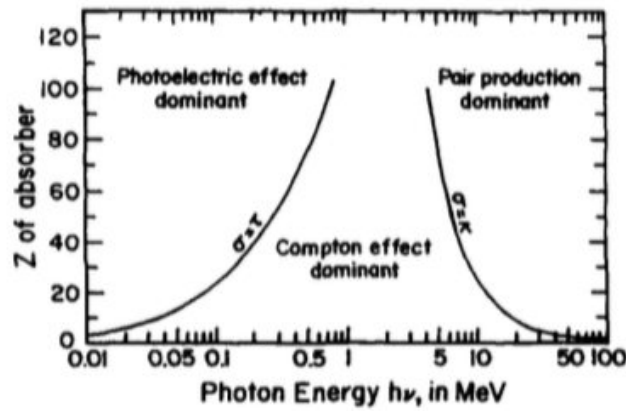


Figura 9. Importância relativa dos três principais tipos de interação. [4]

Pode-se perceber na figura anterior que o efeito Fotoelétrico é predominante em energias menores, o efeito Compton ocorre em energias médias e a produção de pares ocorre somente para energias altas. Além da dependência com a energia, há a dependência com o número atômico Z do material absorvedor. A predominância do efeito Compton, por exemplo, diminui à medida que o número atômico do material aumenta. Na mesma figura, as curvas representam a faixa de energia e Z em que dois tipos de interação são igualmente prováveis.

2.1.3 Perda de energia

Ao interagir com um meio, a partícula perde progressivamente energia cinética como resultado das colisões citadas anteriormente. O valor esperado da taxa de perda de energia por unidade de comprimento percorrido por uma partícula carregada em um meio, é definido pela Comissão Internacional de Medidas e Unidades de Radiação (ICRU), como *stopping power* ou poder de freamento $[\text{MeV/cm}]^{[4]}$.

$$S = \frac{dE}{dx_{Y,E,Z}} \quad (2.1)$$

Os índices representam respectivamente o tipo de partícula, a energia cinética da mesma e o número atômico do meio. Dividindo o stopping power pela densidade do meio

absorvedor, temos o chamado *stopping power de massa* (S/ρ), tipicamente expresso em Mev cm²/g ou J m²/kg (1 Mev cm²/g = 1,602x10⁻¹⁴ Jm²/kg). Quando há interesse em saber o destino da energia perdida pela partícula carregada, o stopping power total é separado em dois termos aditivos: o “stopping power de colisão”, referente a energia perdida por colisões soft e hard; e do “stopping power de radiação”, referente a desaceleração da partícula nas proximidades do núcleo (bremsstrahlung).

$$(dE/\rho dx)_{tot} = (dE/\rho dx)_{col} + (dE/\rho dx)_{rad} \quad (2.2)$$

onde,

$$(dE/\rho dx)_{col} = (dE/\rho dx)_{soft} + (dE/\rho dx)_{hard} \quad (2.3)$$

A energia perdida por colisões é normalmente absorvida próxima a trajetória da partícula carregada, enquanto que a energia perdida pelo freamento da partícula resulta na criação de fótons que podem interagir a grandes distâncias do ponto em que foram gerados. A energia é assim dissipada longe do ponto da interação primária, e somente o stopping power de colisão contribui para deposição de energia, ou seja, para a dose no meio.

A relação a seguir para o stopping power total foi desenvolvida por Bethe e Bloch^[5].

$$\frac{S}{\rho} = \frac{-dE}{\rho dx} = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[\ln \frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{I} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right] \quad (2.4)$$

onde N_A é o número de avogadro, r_e é o raio de um elétron, m_e é a massa de um elétron, z é a carga da partícula, Z é o número atômico do material absorvedor, A é a massa atômica do material absorvedor, c é a velocidade da luz, $\beta = v/c$ onde v é a velocidade da partícula, $\gamma = (1 - \beta^2)^{-1/2}$, I é o potencial de excitação e ionização médio, δ é a correção de

densidade aplicada devido à polarização induzida em átomos próximos da trajetória da partícula, que reduz o campo de forças coulombianas e as interações correspondentes, e C é a correção de camada que surge da necessidade de correção da fórmula quando a velocidade da partícula incidente é muito próxima a dos elétrons atômicos no meio absorvedor, pois a teoria de Bethe-Bloch exige que a velocidade da partícula seja muito maior do que a velocidade do elétron ligado^[5].

Os dois termos de correção na equação de Bethe-Bloch envolvem teoria relativística e mecânica quântica e precisam ser considerados quando energias muito altas ou muito baixas de prótons, em relação a energia de ligação dos elétrons atômicos, são utilizadas^[5].

A dedução e consequente aprofundamento na equação não é o foco do trabalho. No entanto, é importante observar a dependência do stopping power com o tipo e a energia da partícula e as características do meio absorvedor. Esse entendimento é necessário e suficiente para a compreensão do alcance e deposição de dose das partículas carregadas em um material, como será explicado nas seções seguintes.

A figura 10 mostra o gráfico do stopping power do próton em função da energia do mesmo, em água, feito pelo Laboratório de medições físicas, NIST.

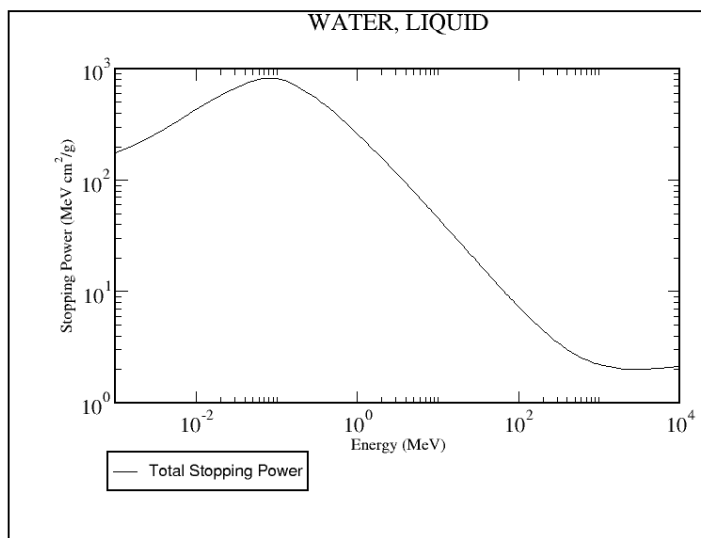


Figura 10. Stopping power total de prótons em função da energia. (NIST, PSTAR)

2.1.4 Alcance das partículas

O alcance \mathcal{R} de uma partícula carregada de um certo tipo e energia em um certo meio absorvedor é o valor esperado do comprimento do percurso que a mesma percorre no material até ser completamente parada^[4]. Outra quantidade definida para as partículas é o alcance projetado. O alcance projetado de uma partícula carregada é o valor esperado da maior profundidade de penetração, t_f , da partícula na sua direção inicial^[4]. A figura a seguir ilustra a diferença entre as profundidades.

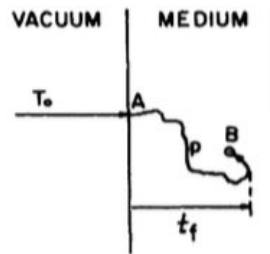


Figura 11. Ilustração dos conceitos de comprimento do percurso p e profundidade máxima de penetração. Percebe-se que t_f não é necessariamente a profundidade do ponto terminal B. [4]

Experimentalmente, é feita uma aproximação do caminho percorrido médio por uma partícula carregada até ela perder toda energia cinética. Essa aproximação é chamada alcance CSDA, ou continuous-slowng-down approximation range, e desconsidera flutuações nas perdas de energia^[4]. Ou seja,

$$R_{CSDA} = \int_0^{E_0} \left(\frac{dE}{\rho dx} \right)^{-1} dT \quad (2.5)$$

A figura a seguir ilustra o gráfico do número de partículas penetrando em um material de espessura t .

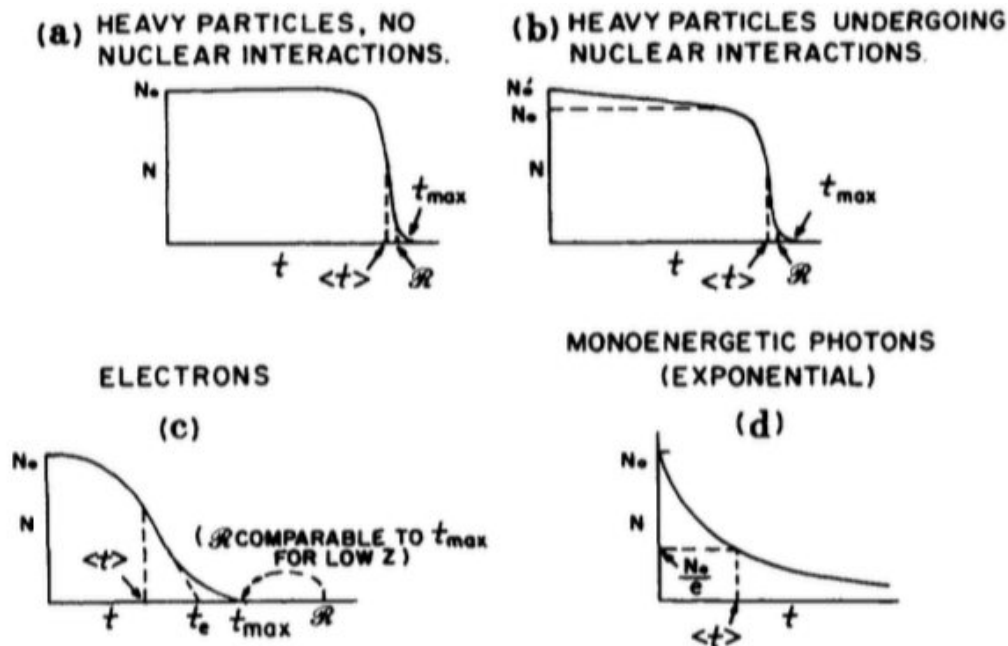


Figura 12. Numero de partículas penetrando em uma espessura t de um material. [4]

A partir dessa figura já é possível perceber que a deposição de energia em um meio, ou a dose, será diferente para os fótons e as partículas carregadas. Para partículas carregadas, o ponto de maior deposição de energia, será o alcance máximo destas, como já era previsto pela equação 2.5.

Outro fator evidenciado na Figura 12 (b) é um aumento do número de partículas produzidas, de N_0 para N_0' , quando as partículas incidentes sofrem interações nucleares. Como já foi relatado, as interações nucleares provocam a ejeção de outras partículas do núcleo, principalmente nêutrons. A presença dessas partículas causa essa variação no número inicial de partículas atingindo o material. Nêutrons são partículas extremamente penetrantes e portanto, interações nucleares têm grande importância em terapia.

2.1.5 Dose absorvida

A dose absorvida é o valor esperado da energia depositada pelas partículas no material, por unidade de massa do mesmo^[4]. Assim,

$$D = \phi \left(\frac{dE}{\rho dx} \right)_{col} (MeV/g) \quad (2.6)$$

ou

$$D = 1.602 \times 10^{-10} \phi \left(\frac{dE}{\rho dx} \right)_{col} (Gy) \quad (2.7)$$

Na equação, ϕ representa a fluência de partículas (número de partículas/cm²) e $\left(\frac{dE}{\rho dx} \right)_{col}$ é o stopping power de colisão. Percebe-se que a dose absorvida é independente da espessura do material absorvedor.

Na Figura 12 (a), (b) e (c), fica claro como o número de partículas carregadas penetrando algum meio absorvedor varia com a espessura do meio. Entretanto, a variação da dose com a profundidade no material mostra algumas características diferentes. O formato dessa distribuição, dependerá do tipo e energia da partícula, do meio absorvedor e da geometria do feixe. Partículas carregadas pesadas, como os prótons, depositam a maior parte da sua energia no ponto de maior alcance. Esse fenômeno é conhecido como “Pico de Bragg”^[7], e é ilustrado na figura a seguir.

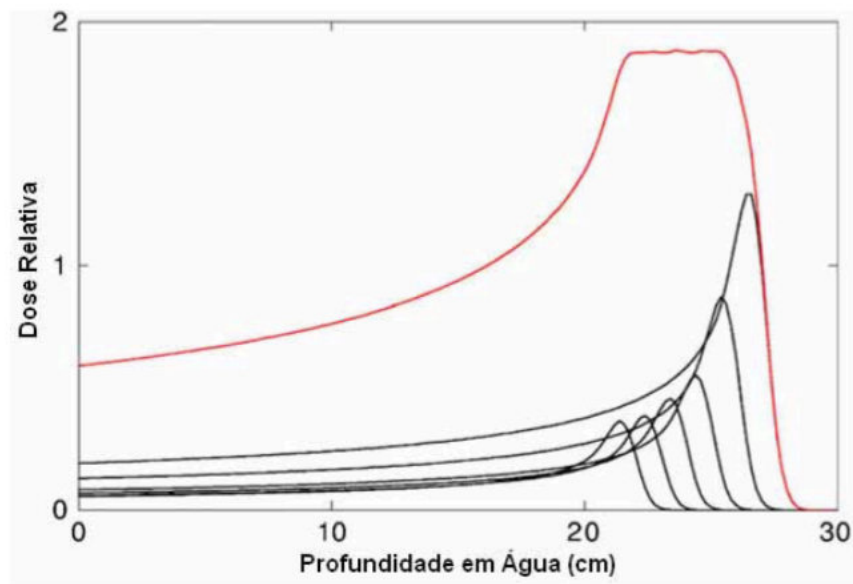


Figura 13. Dose relativa vs profundidade para um feixe de 187 MeV em água. A linha tracejada representa o somatório de vários picos de bragg com o intuito de atingir uma área maior, já que o pico possui uma largura pequena. Essa é a estratégia usada em terapias. [7]

Essa deposição máxima de energia localizada sugere a possível vantagem dos feixes de prótons para a entrega de doses terapêuticas de radiação ionizante em tumores a uma certa profundidade no corpo do paciente, que ao mesmo tempo minimize a dose em tecidos saudáveis adjacentes. No entanto, tumores com mais de 1cm de diâmetro já não podem ser cobertos por um único pico de Bragg. É possível, porém, combinar uma série de feixes com picos de Bragg adjacentes de modo a cobrir tais tumores. Esta estratégia é utilizada em próton terapia, apesar de causar um aumento da dose de entrada na pele do paciente, como pode-se perceber na Figura 14. Esse aumento, apesar de indesejável, ainda é menor do que a dose de entrada em radioterapia convencional, como ilustra a figura a seguir.

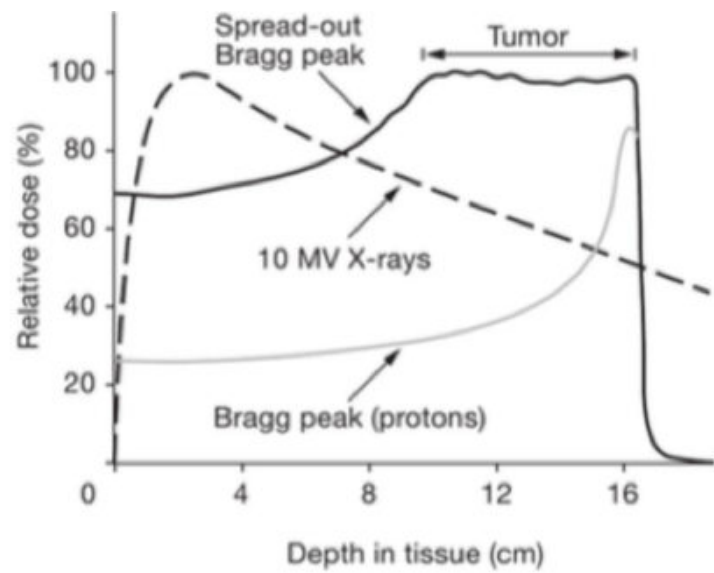


Figura 14. Ilustração do pico de Bragg e comparação da distribuição de dose para radioterapia convencional, na qual utiliza-se raios-x, e a próton terapia. [2]

2.2 O Método de Monte Carlo

O método de Monte Carlo é uma ferramenta matemática utilizada em diversos segmentos da ciência e da engenharia para simular problemas que possam ser representados por processos estocásticos^[14]. Simulações do transporte da radiação são um exemplo da aplicação deste método. A sua ideia central consiste em utilizar amostras aleatórias de parâmetros para explorar o comportamento de um sistema ou um processo complexo, que possua algum nível de incerteza^[14]. O método de Monte Carlo tem sido utilizado desde 1940, quando os cientistas Stanislaw Ulam, Von Neumann e Fermi trabalhavam no projeto de construção de uma bomba atômica^[13]. Entretanto, somente nas últimas décadas a técnica foi reconhecida como um método com ampla capacidade probabilística para resolução de problemas numéricos mais complexos. Ele é considerado um método simples, flexível e aplicável a diversos problemas com níveis diferentes de complexidade. O funcionamento do método na solução de um problema consiste basicamente na realização de testes com variáveis, repetindo-os um número suficientemente grande de vezes para ter um resultado com mais precisão. Portanto, qualquer simulação em Monte Carlo inicia-se com a criação de um modelo matemático que representa o sistema real de interesse. Em seguida, é necessário gerar valores aleatórios para as incertezas do problema e então substituir as incertezas por valores para calcular o resultado. Com esse método não é possível obter a solução exata do problema, porém espera-se obter uma boa estimativa do valor exato a medida que um número grande de amostragens é processado. A figura 15 ilustra o resultado da aplicação do método de Monte Carlo para simular o transporte de prótons por um material com propriedades químicas e morfológicas aproximadas de um cérebro humano.

Em física médica, o uso do método Monte Carlo tem a vantagem adicional de permitir o reaproveitamento de uma extensa base de códigos computacionais, inicialmente desenvolvidos para a física de partículas de altas energias e dosimetria. O mesmo pode servir para várias aplicações na área, como por exemplo o transporte de fótons, elétrons e partículas pesadas através de diversos materiais de geometrias variadas. Na simulação do transporte de partículas utilizando o método de Monte Carlo, a trajetória de uma partícula é dada como uma sequência de interações dessas partículas com o meio que terminam em

um evento no qual a partícula pode mudar sua direção, perder energia e produzir partículas secundárias^[13].

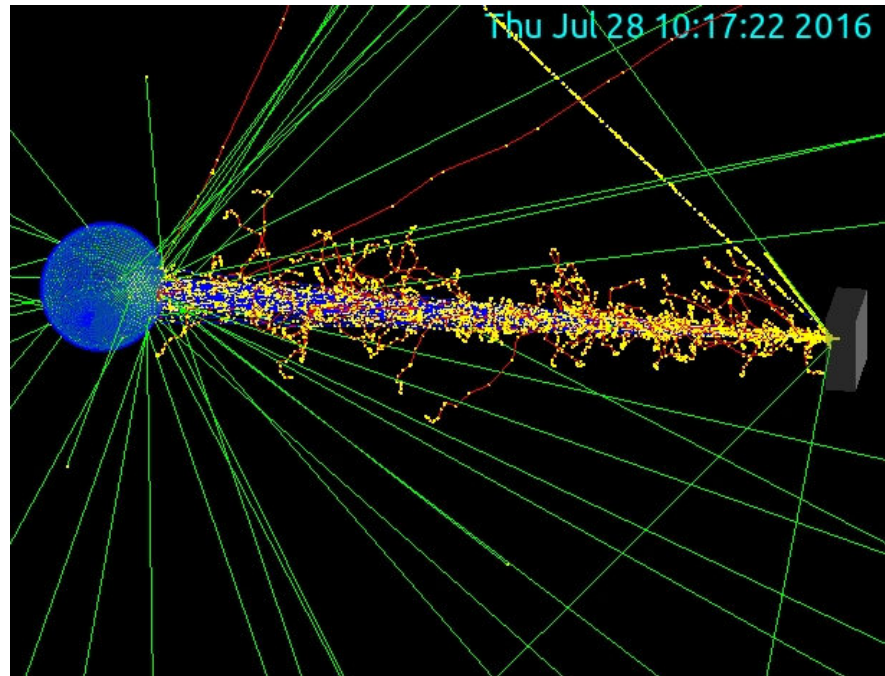


Figura 15. Simulação por Monte Carlo da interação de um feixe de prótons com um elipsoide representando o cérebro humano. Em cinza é representado um tipo de colimador.

A simulação consiste de um arranjo experimental com uma geração numérica de eventos. Para gerar esses eventos, é necessário que haja modelos de interações baseados em seções de choque diferenciais para os mecanismos de interações relevantes. As seções de choque são o que vão definir a probabilidade da partícula sofrer cada tipo de interação e então irão determinar as funções densidade de probabilidade das variáveis aleatórias que irão caracterizar a trajetória, tais como: livre caminho entre os eventos de interações sucessivos; tipo de interação que ocorre; energia perdida e deflexão angular de um evento. Conhecidas as funções densidade de probabilidade, os eventos podem ser gerados com o uso de métodos apropriados de amostragem. Se o número de eventos gerados for grande o suficiente, informações quantitativas do processo de transporte podem ser obtidas pela média dos eventos simulados. Os resultados são obviamente sujeitos à incerteza

estatística, que pode, porém, ser minimizada com o aumento do número de eventos simulados. Vários códigos têm sido desenvolvidos com o objetivo de simular o transporte de partículas através da matéria: MCNP, EGS, GEANT, entre outros^[13]. O MCNP (Monte Carlo Neutron Photon Transport Code) é atualmente um dos códigos computacionais mais utilizados na área de transporte de radiação envolvendo nêutrons, fótons e elétrons. É uma ferramenta muito adequada para o uso no campo da física médica, proteção radiológica, modelagem de instalações nucleares, detectores e blindagem de radiação. O EGS (Eletron Gamma Shower) é capaz de simular a geração do feixe de fótons e elétrons e as interações desse feixe em meios diferentes. Um exemplo da sua aplicação é o estudo da dose absorvida por um paciente submetido a um exame diagnóstico de raios X ou a resposta de detectores de radiação. Já o GEANT (Geometry and Tracking), vem sendo desenvolvido pela comunidade de Física de Altas Energias no CERN (European Organization for Nuclear Research)^[11]. É considerado o estado da arte para a física de partículas elementares e de altas energias, porque incorpora um grande número de processos físicos de interações fortes, eletromagnéticas e fracas^[11]. Inicialmente foi utilizado para a simulação de detectores de física de partículas de altas energias. Porém, atualmente, é utilizado em inúmeros projetos e experimentos de outras áreas, que vão da astrofísica à física médica. Em particular no que se refere à esta última, O Geant4 encontra aplicações em diversos ramos da física médica, incluindo proteção radiológica, radiologia, radioterapia e dosimetria. (i.e., para uma explicação mais aprofundada dos métodos de Monte Carlo, veja [24]).

2.2.1 Simulação em Monte Carlo usando o Geant4

O Geant4 é um programa livre, composto de ferramentas que podem ser utilizadas para simular a passagem de partículas através de um meio, com uma faixa de energia que varia entre 250eV a 1TeV^[12]. O programa possui a capacidade de simular uma enorme variedade de processos físicos, além de descrever geometrias tridimensionais complexas. Para verificar como a geometria e composição do experimento afetam a trajetória das partículas, estão inclusos no código aspectos de controle do processo de simulação das

interações. Estes aspectos incluem: a geometria do sistema de detecção ou experimento, incluindo detectores, materiais absorvedores, etc.; os materiais envolvidos; as partículas fundamentais de interesse; a geração dos eventos primários; a passagem de partículas através da matéria e campos eletromagnéticos, envolvendo possíveis interações e processos de decaimento; processos físicos que regem as interações das partículas; resposta dos elementos sensíveis dos detectores, isto é, a gravação de quando uma partícula passa através do volume de um detector e como um detector real se comportaria; a geração de dados dos eventos; o armazenamento de eventos e trajetória das partículas; a visualização do detector e das trajetórias das partículas; e a coleta e análise dos dados da simulação^[12]. Esse código permite criar modelos geométricos com diferentes formas e materiais, definir elementos “sensíveis” que guardam informações necessárias para simular as respostas do detector, além de fornecer uma enorme variedade de processos físicos que descrevem o comportamento das partículas.

O código Geant4 foi escrito utilizando a linguagem de programação C++. A versão anterior, Geant3, escrito em Fortran na década de 1970, foi utilizada por muitos anos pela comunidade de física.^[12] As ideias de construção da nova versão surgiram em 1993 no CERN (European Organization for Nuclear Research) e KEK (sigla japonesa que significa High Energy Accelerator Research Organization)^[12]. Esses dois grupos tinham o objetivo de modernizar as técnicas computacionais e desenvolver um software com objetivo inicial de responder às necessidades dos experimentos modernos da física de partículas de altas energias. Porém, o seu uso se estendeu rapidamente para as comunidades de física nuclear, de aceleradores, física médica, entre outras. Houve uma união de esforços com o objetivo de construir um programa de simulação de detectores baseado no paradigma de programação orientada a objetos, utilizando a linguagem C++^[12]. Além disso, procurava-se uma validação dos resultados simulados comparando-os com dados experimentais. O desenvolvimento do Geant4 contou com a colaboração mundial de cerca de 100 cientistas e engenheiros procedentes de mais de 40 institutos e experimentos em 15 países^[12]. A melhoria e o desenvolvimento desse código continuam como uma colaboração entre seus usuários. Esta comunidade fornece de forma voluntária manutenção do código, auxílio a usuários, relatos de erros e exemplos de utilização.

2.2.2 Estrutura do programa

Os componentes principais do código Geant4 são o gerador de eventos, o simulador de detectores, reconstrução e análise^[12]. Estes podem ser usados separadamente ou em combinação. A estrutura do programa é dividida em classes de modo que o usuário deve poder escolher apenas os componentes que ele precise^[12]. As categorias de classes do Geant4 e as relações entre elas são exibidas no diagrama de categoria de classe da figura ao lado.

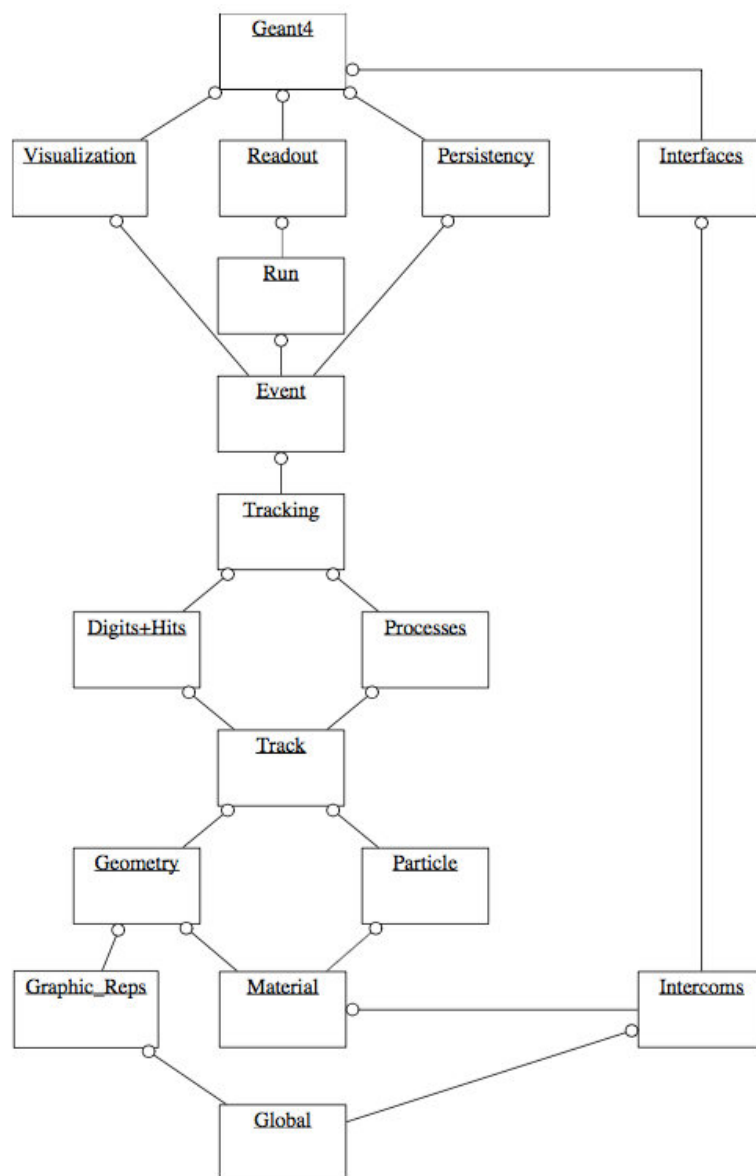


Figura 16. Diagrama de categoria de classes do Geant4. [12]

Esse tipo de diagrama é de grande utilidade para ilustrar a funcionalidade do código. Cada caixa na figura representa uma categoria de classe e as linhas representam relações de uso entre elas. As categorias global (global), material (material), partícula (particle), representação gráfica (graphic representation), geometria (geometry) e intercomunicação (intercoms) representadas no diagrama são consideradas as bases fundamentais do código, e são utilizadas por todas as outras categorias^[12]. A categoria global cobre o sistema de unidades, constantes, numerais e da manipulação dos números aleatórios^[12]. A categoria material e partícula descreve as propriedades dos materiais e características das partículas^[12]. A categoria geometria oferece a possibilidade de descrever uma estrutura geométrica e de propagar eficientemente partículas através dela^[12]. A categoria intercomunicação fornece meios para a interação do usuário com o código^[12]. As categorias situadas acima destas últimas descrevem a trajetória das partículas e os processos físicos sofridos. Assim, a categoria track contém as classes de percursos (tracks) e passos (steps), usados pelos processos^[12]. Esta categoria possui implementações de modelos de interações físicas. Todos estes processos podem ser chamados pela categoria de monitoramento (tracking), que controla sua contribuição para a evolução do percurso (track) e encarrega-se de fornecer a informação em volumes sensíveis para a categoria que coleta informações (hits) e digitaliza-as^[12]. Acima dessas, a categoria evento caracteriza as partículas primárias que serão simuladas (tipo de partícula, posição e energia) e a categoria execução controla um conjunto de eventos que compartilham uma execução comum no detector. A categoria leitura permite a manipulação dos eventos ocorridos anteriormente e, por fim, as categorias visualização, persistência e interfaces proporcionam um potencial de visualização e de interação com o usuário final^[12].

As categorias mais importantes utilizadas na arquitetura do código Geant4 são descritas a seguir.

- **Execução (*run*)**

No Geant4, a categoria execução é a maior unidade de simulação. É representada pela classe *G4Run* e iniciado pelo método *BeamOn()* da classe *G4RunManager*. Essa categoria consiste em uma sequência de eventos onde a geometria do detector, os volumes sensíveis e os processos físicos devem ser inalterados^[12].

- **Evento (*event*)**

A categoria evento é representada pela classe *G4Event*. Um objeto dessa classe possui as informações de entrada e saída do evento simulado. O objeto é construído na classe *G4RunManager* e enviado para a classe *G4EventManager*. Um objeto da classe *G4Event* possui informações sobre: partículas primárias, trajetórias e coleta de informações (*hits*)^[12].

- **Geometria e representação de um detector**

A categoria geometria possui a capacidade de descrever uma estrutura geométrica e conduzir, eficientemente, as partículas através dela. O detector deve ser criado dentro de uma classe chamada *DetectorConstruction*. A definição de um detector requer a representação de seus elementos geométricos, seus materiais e suas propriedades físicas, junto com as propriedades de visualização e propriedades definidas pelo usuário. Nesse código, a geometria de um detector é construída por volumes. Para que cada volume seja criado é preciso que se descreva sua forma geométrica e características físicas. O maior volume é chamado de volume “mundo”. Outros volumes criados são inseridos dentro do volume “mundo”. Para descrever a forma geométrica de um volume é usado o conceito de sólido, ou físico. Este é um objeto geométrico que possui uma forma e valores específicos para cada uma de suas dimensões. No entanto, para descrever as propriedades do material é usado o conceito de volume lógico. O volume lógico inclui as propriedades geométricas de um sólido e características físicas: tipo de material, elementos sensíveis do detector, campo magnético, etc. Para o posicionamento espacial do material no mundo é usado o volume físico^[12].

• Materiais e partículas

No Geant4 existem duas classes principais que são utilizadas para descrever os materiais. A classe *G4Element* apresenta as propriedades atômicas: número atômico, massa atômica, números de isótopos, energia das camadas atômicas, entre outras. A classe *G4Material* descreve as propriedades macroscópicas da matéria: densidade, estado, temperatura, pressão, etc. As partículas e os processos físicos utilizados na simulação são especificados na classe *G4VuserPhysicsList*. O código fornece vários tipos de partículas para o uso nas simulações: prótons, elétrons, gama, etc. Cada partícula é representada por sua própria classe derivada da classe base *G4ParticleDefinition*, a qual possui as propriedades que permitem caracterizar uma partícula: massa, spin, paridade, carga elétrica, meia-vida, etc.^[12].

• Processos físicos

Os processos físicos especificam como as partículas interagem com o material. A classe *G4Process* descreve os processos físicos. O Geant4 organiza os processos em categorias principais: processos eletromagnéticos, processos de transporte de partículas, processos hadrônicos, processos óticos e decaimento de partículas. Estes processos podem ser combinados de acordo com a partícula e a com a energia^[12].

• Sistemas de unidades

O Geant4 fornece ao usuário a possibilidade de escolha de unidades de qualquer grandeza. Além disso, o usuário pode definir outras unidades a partir das unidades existentes ou ainda criar novas unidades^[12].

• Geração de eventos primários

O Geant4 possui classes geradoras de partículas. Os parâmetros que definem as propriedades das partículas são especificados na classe *G4VUserPrimaryGeneratorAction*. O *G4ParticleGun*, por exemplo, define características iniciais, tais como: tipo de partícula, número de partículas, posição da fonte, energia da partícula, etc.^[12].

• Monitoramento (*tracking*)

Todos os processos do Geant4, inclusive o transporte de partículas, são tratados genericamente. As partículas não são efetivamente transportadas pela categoria monitoramento. Esse transporte é feito pela categoria de transporte (*transportation*) e a categoria monitoramento mantém o controle de invocar os processos. A classe *G4TrackingManager* é uma classe de interface entre categorias evento, percurso e monitoramento. A classe *G4SteppingManager* possui um papel essencial no transporte da partícula. Ela analisa a partícula a cada ponto de interação sofrida pela mesma. O método *Stepping()* conduz os passos das partículas^[12].

• Detector sensível

A classe abstrata *G4VsensitiveDetector* representa um detector. A função principal do detector sensível é a construção de objetos (*hit*) usando a informação dos passos (*steps*) ao longo do percurso das partículas. *Hit* é um instante de uma interação física numa região sensível do detector e é representado pela classe *G4Vhit*^[12].

• Digitalização (*digits*)

O termo digitalização representa um detector de saída, como por exemplo, um contador ADC (Conversor Analógico-Digital) ou um sinal acionado. Um dígito é criado a partir das informações dos *hits* e/ou outros dígitos ou um módulo de digitalização. As utilizações características do módulo de digitalização são: simulação ADC, simulação de um esquema de leitura, geração de dados, etc. O dígito é representado pela classe *G4Vdigit*^[12].

• Visualização do Geant4

O Geant4 fornece, incorporado em seu sistema de visualização, várias ferramentas para interação com sistemas gráficos independentes. O sistema de visualização do Geant4 foi projetado com uma interface abstrata, o que permite que o ele dê suporte a diversos tipos de sistemas gráficos. O sistema de visualização do Geant4 foi desenvolvido tentando atender aos seguintes requisitos: resposta rápida para estudos de geometria, trajetórias e

interações, saída gráfica de alta qualidade para publicações, escolha interativa para obter mais informações sobre objetos visualizados, entre outros. Deve-se efetuar a escolha do sistema de visualização de acordo com as necessidades do projeto em questão, já que cada sistema fornece vantagens e desvantagens em relação a qualidade, interatividade, facilidade de visualização, visualização em tempo de execução, etc^[12].

2.3 Noções básicas de neuroanatomia

Nesta seção serão brevemente discutidos os princípios de organização do sistema nervoso, focado somente no que for necessário para o entendimento necessário ao objetivo do trabalho.

Um sistema é um conjunto de órgãos e estruturas que têm uma função em comum. Sendo assim, o sistema nervoso é o conjunto de órgãos que têm função de integrar e regular rapidamente o funcionamento do corpo, permitindo não só que o indivíduo atue como um conjunto, mas também de maneira adaptada ao ambiente, à sua história de vida e às suas projeções para o futuro. O sistema nervoso é capaz de fazer isto devido à estrutura de seus órgãos e tecidos, compostos por células capazes de detectar variações de energia, transformá-las em sinais químicos e elétricos e transmiti-los rapidamente a outras partes do próprio sistema nervoso e do corpo. Nos vertebrados, há distinção entre duas divisões do sistema nervoso: o sistema nervoso central (SNC), que compreende todo o tecido nervoso encontrado dentro de caixas ósseas (o crânio e a coluna vertebral) e o sistema nervoso periférico (SNP) compreende todo o tecido nervoso restante^[10].

Os neurônios são as unidades funcionais do sistema nervoso. Estes são células excitáveis cuja atividade elétrica é comunicada a outras células, ocasionalmente a distâncias da ordem de metros^[10]. Essa comunicação é orientada, com sentido de entrada e saída em cada neurônio devido à estrutura dos neurônios e à distribuição de receptores e canais iônicos em sua superfície. Assim, neurônios recebem sinais pelos chamados dendritos, integram esses sinais nos dendritos e no corpo celular e, dependendo do resultado dessa integração, disparam potenciais de ação em seu axônio, que transmite a atividade aos neurônios seguintes^[10]. Além dos neurônios, o tecido nervoso apresenta outras células auxiliares que dão suporte ao funcionamento do sistema nervoso, denominadas células da glia ou gliais - astrócitos, oligodendrócitos, células de Schwann e micróglia^[16]. Elas diferem em forma e função e cada uma desempenha um papel diferente na estrutura e no funcionamento do tecido nervoso. Os astrócitos dão suporte mecânico e químico e fornecem alimento à complexa e delicada rede de circuitos nervosos^[16]. Os

oligodendrócitos formam uma capa membranosa, ou bainhas protetoras, sobre os neurônios que ficam no encéfalo e na medula espinhal^[16]. Essas bainhas atuam como um isolamento elétrico e aumentam a velocidade de propagação do impulso nervoso ao longo do axônio. As micróglia são um tipo especializado de macrófago cuja função é fagocitar detritos e restos celulares presentes no tecido nervoso^[16].

2.3.1 Distribuição dos neurônios

Os neurônios não se distribuem igualmente por todo o tecido nervoso. Seus corpos celulares (que contêm o núcleo da célula e a maior parte de seu citoplasma) e seus dendritos se concentram em regiões específicas do encéfalo e da medula espinhal, que adquirem por isso uma coloração mais intensa^[10]. Nestas regiões da chamada substância cinzenta, os corpos celulares dos neurônios podem se organizar em camadas finas (~ 2-3 mm de espessura), chamadas córtices, que se dobras de formas complexas (no singular, córtex, seja cerebral ou cerebelar); em aglomerados globosos chamados de núcleos (e.g., os núcleos que compõem o sistema límbico, situados sob o córtex cerebral); ou dispersos de forma filamentosa, sem nenhuma organização particular, nas chamadas redes (sinônimas de retículo, ou formação reticular)^[20]. Outras regiões do tecido nervoso podem conter quase exclusivamente longos axônios de neurônios, formando uma região de conectividade entre partes distantes do sistema nervoso. Quando estes axônios são revestidos de mielina, o tecido ganha uma coloração esbranquiçada, e portanto a tais estruturas se denomina substância branca^[20]. Em particular, o interior do córtex cerebral, foco do presente trabalho, é o maior volume de substância branca no encéfalo. Podemos, portanto, considerar a substância cinzenta cortical como o principal local de processamento e armazenamento de informações no cérebro, enquanto a substância branca corresponde às vias de comunicação entre regiões distantes do próprio córtex cerebral e entre este e outras estruturas do sistema nervoso central.

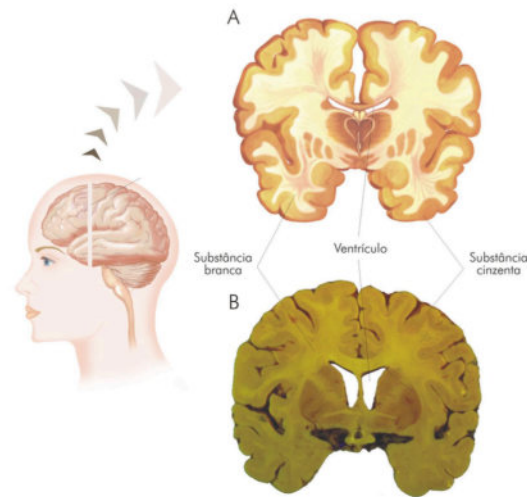


Figura 17. Ilustração da substância branca e cinzenta. [20]

2.3.2 Divisões principais do sistema nervoso central

O sistema nervoso central divide-se em encéfalo e medula espinhal. O encéfalo compreende o conjunto de tecidos nervosos dentro da caixa craniana e pode ser dividido em três grandes estruturas: o cérebro, formado pelo telencéfalo e pelo diencefalo; o cerebelo, localizado na parte posterior no encéfalo; e o tronco encefálico, formado por mesencéfalo, ponte e bulbo^[10].

- Telencéfalo^[10]: é a porção que ocupa o maior espaço no cérebro humano, devido ao grande tamanho do córtex cerebral. A ele chegam todos os sinais que vêm do corpo pelo tronco encefálico e diencefalo. O córtex cerebral processa todos esses sinais ao mesmo tempo, além de seus próprios sinais internos relacionados a memórias, valores e projeções para o futuro, agregando complexidade e flexibilidade ao comportamento. O córtex, por sua vez, pode ser dividido em 5 (ou 4, a depender da classificação) lobos: lobo occipital, parietal, temporal, frontal e lobo da ínsula. O lobo occipital é o mais posterior, e onde se localiza o sistema visual primário. O lobo parietal processa todos os sinais relacionados ao espaço corporal, inclusive a qual parte do espaço dedicamos nossa atenção, e integra os

sinais advindos do córtex visual primário referentes à posição relativa de objetos no campo visual. Já o lobo temporal se destaca na lateral do cérebro e processa informações auditivas, processamento e produção de linguagem, processamento visual associativo, e ainda participa da representação da identidade pessoal e do julgamento moral. O lobo frontal corresponde a toda a porção do córtex posterior. É onde se encontram as áreas do córtex que organizam o comportamento, incluindo a elaboração de metas e estratégias, representação de valores, e tomada de decisões, além de iniciar o comando de movimentos voluntário. Finalmente, o lobo da ínsula é uma dobra interna do córtex responsável por monitorar em permanência o estado funcional do corpo, e portanto as emoções, gerando informações que são então usadas pelo lobo frontal para ajustar o comportamento ao nosso estado interno.

- **Diencefalo^[10]:** é uma porção formada por vários núcleos. Os maiores são os que, em conjunto, formam o tálamo, passagem obrigatória para quase toda a informação que é encaminhada ao córtex cerebral. Abaixo dele se localiza o hipotálamo, estrutura vital que recebe o tempo todo informações sobre o estado funcional do corpo e regula todos os sistemas que são capazes de modificar o funcionamento do corpo, inclusive através do comportamento. Acima do tálamo fica o epitálamo, que também ajuda a integrar o funcionamento de corpo e cérebro.
- **Mesencefalo^[10]:** é uma porção composta de vários pequenos núcleos, vários dos quais integram funções sensoriais e motoras.
- **Ponte e Bulbo^[10]:** A ponte e o bulbo são as porções mais caudais do eixo do encéfalo, próximas à medula espinhal, e com algumas funções semelhantes às da medula, como a primeira integração de informações sensoriais somáticas antes de encaminhá-las ao cérebro, além do controle direto dos músculos da cabeça.

- Cerebelo^[10]: Ele responde sozinho por apenas 10% do volume encefálico, porém contendo 80% de todos os neurônios que temos dentro do crânio. A grande quantidade de neurônios parecem estar relacionados à função do cerebelo que consiste em monitorar e ajustar, em tempo real, o funcionamento do córtex cerebral.

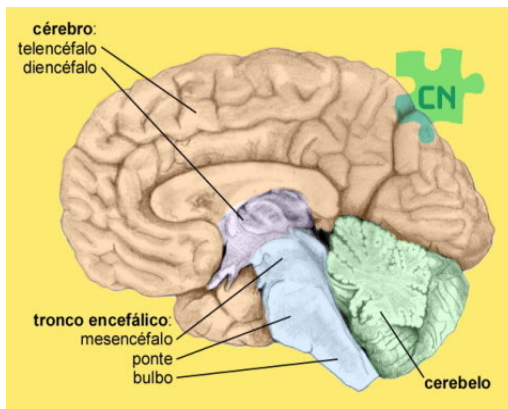


Figura 18. Divisões principais do sistema nervoso central. [10]

2.3.3 Envoltórios do sistema nervoso central

O tecido sistema nervoso é muito sensível e por isso é envolto por camadas que o protegem. Dentre essas camadas estão o crânio, as meninges e o líquido cefalorraquidiano, também chamado de líquido^[20]. As meninges são três membranas concêntricas que protegem o encéfalo. De fora para dentro, são a dura-máter, mais superficial, espessa e resistente; a aracnóide, uma estrutura filamentosa; e a pia-máter, uma membrana mais macia que, ao contrário das outras duas, reveste o interior dos sulcos corticais, aderindo diretamente à superfície do encéfalo e da medula^[20]. Entre as duas meninges mais externas e a pia-mater, o chamado espaço sub-aracnóide é preenchido por líquido cefalorraquidiano, cuja função mais importante é o amortecimento hidrostático de choques mecânicos externos, protegendo assim o frágil tecido cerebral.^[20]

A organização dos neurônios pelo tecido nervoso e as divisões principais do SNC e suas funções foram ilustradas neste trabalho para evidenciar a importância de precisão quanto a dosagem quando se utiliza feixes de radiação ionizante para o tratamento de um tumor cerebral. Algumas das funções citadas são vitais. Isso significa que é indesejável

uma deposição alta de dose nessas regiões e indica que para ocorrer o tratamento com radiação é de extrema importância que a deposição de dose seja a mais localizada na massa tumoral, possível. Portanto, essa condição seria satisfeita com o Pico de Bragg do feixe de prótons.

2.3.4 Glioblastoma Multiforme

Gliomas são tumores cerebrais que resultam de uma proliferação incontrolada de células da glia. Diferentemente dos neurônios, as células da glia no cérebro humano tem a habilidade de se dividir e multiplicar^[20]. A desregulação desses processos leva ao aparecimento desse tipo de tumor.

A Organização Mundial de Saúde (World Health Organization-WHO), desenvolveu a seguinte classificação para os tumores cerebrais de acordo com sua localização e malignidade:

- Grau I – Tumores que tenham um potencial baixo de proliferação e infiltração em outras regiões do cérebro e que podem ser totalmente removidos por cirurgia.
- Grau II – Tumores que se infiltram em outras regiões, mas com baixo poder de divisão celular (baixa atividade mitótica), e que tendem a reaparecer após o tratamento com graus maiores de malignidade.
- Grau III – Tumores que apresentam elevada atividade mitótica, aumento da celularidade, polimorfismo nuclear, capacidade infiltrativa clara e anaplasia.
- Grau IV – Tumores que além das características do grau III, apresentam proliferação microvascular e necroses ao redor do tumor. (Glioblastomas)

Tumores de Grau I e II são considerados benignos e os de grau III e IV são tumores malignos carregando um pro diagnóstico difícil.

O Glioblastoma Multiforme é o mais frequente dos tumores cerebrais, e afeta as regiões de substância branca do córtex cerebral^[21]. Estima-se que esse tipo de tumor afete homens com uma frequência 60% maior do que mulheres, e se sendo esses com idades superiores a 65 anos^[21]. Pacientes mais jovens, bom estado geral de saúde e função neurológica intacta são fatores prognósticos favoráveis em gliomas de alto grau. No

entanto, eles são na maioria das vezes incuráveis e possuem uma alta taxa de mortalidade. Isso é proveniente das características do Glioblastoma que dificultam o seu diagnóstico e tratamento com terapia convencionais tais como sua alta heterogeneidade, alta capacidade infiltrativa e alta vascularização: A infiltração impede a sua remoção completa por cirurgia e torna o planejamento da radioterapia mais complexo para evitar atingir mais tecidos sadios adjacentes, a heterogeneidade dificulta a escolha do medicamento correto para a quimioterapia e a alta vascularização aumenta a probabilidade de hemorragias, dificultando novamente o tratamento radioterápico^[21].

Além disso, a sua localização na parte interna do córtex cria grandes dificuldades para se atingir o tumor com uma dose adequada e ao mesmo tempo poupar a substância cinzenta a sua volta, em particular para terapias em que a dose decresce monotonicamente com a profundidade. O diâmetro médio de um Glioblastoma é de aproximadamente 0.78 cm^[21] e em radioterapia com feixes de raios x, irradia-se a massa tumoral remanescente da cirurgia com uma margem ao seu redor de cerca de 2-3 mm para atingir toda a região que passou pela operação^[23]. Como já mencionado, os raios x interagem com a matéria de forma exponencial. Todas essas características e dificuldades de tratamento do Glioblastoma, tornam o uso da terapia com raios x ainda mais complicado e com efeitos indesejáveis em regiões saudáveis do córtex. Entretanto, esse ainda é o único tratamento radioterápico utilizado no Brasil e é desse fato que surge a necessidade da busca de outros tratamentos ou do uso de partículas que possam ser mais precisas em sua deposição de dose, como os prótons, protegendo as regiões vizinhas ao tumor, que no caso do Glioblastoma são de extrema importância.

Note que, como células neuronais (com algumas poucas exceções observadas) não se reproduzem ou proliferam na idade adulta, o tecido neuronal, e em particular a substância cinzenta, tem pouca capacidade de regeneração. Por outro lado, a plasticidade neuronal permite que os circuitos neuronais se adaptem de modo que as funções de áreas danificadas sejam pelo menos parcialmente assumidas por outras regiões do cérebro (no córtex, estas são tipicamente regiões adjacentes e/ou contra-laterais (i.e., na região correspondente no outro hemisfério)).

Estima-se que a sobrevida de pacientes diagnosticados com Glioblastoma é de cerca de 12-15 meses^[21]. Menos de 25% dos pacientes sobrevivem mais de 2 anos^[21]. Porém, só

se consegue esse tempo de vida através de um tratamento agressivo, incluindo cirurgia, terapia com raios x e quimioterapia, deixando a maior parte dos pacientes debilitados. No entanto, o paciente que não recebe esse tratamento, tipicamente morre em menos de 3 meses. Portanto, o tratamento ideal seria um no qual o alvo, composto das células tumorais no interior do cortex, fosse irradiado sem afetar em demasia o tecido sadio ao redor dessas células. Assim, propomos que o componente radioterápico do tratamento possa ser feito de forma mais efetiva com um feixe de prótons com energias tais que a sobreposição de seus picos de Bragg coincida com a posição do glioblastoma, minimizando ao mesmo tempo a irradiação do tecido sadio a sua volta. No presente trabalho, simulamos o efeito de tal feixe em um modelo do encéfalo humano baseado em dados empíricos, e comparamos o resultado com outros tratamentos radioterápicos mais tradicionais.

3. Metodologia

A metodologia deste trabalho consistiu em simulações em Monte Carlo de distribuições de dose para feixes de prótons e fótons aplicado ao tumor cerebral do tipo Glioblastoma Multiforme. Pretendeu-se com essas simulações fazer uma análise comparativa entre a dose relativa depositada por prótons, fótons e elétrons com a finalidade de verificar a eficácia destes métodos em relação ao tratamento do tumor. Esse capítulo irá descrever os materiais e métodos utilizados.

3.1 Descrição das simulações

Para este trabalho, era preciso desenvolver um modelo em que fosse possível simular a passagem das partículas através de um meio específico, o cérebro. Inicialmente, foi desenvolvido um modelo simples que consistia em:

- Sistema de colimadores – 4 placas de chumbo utilizadas para evitar a dispersão da radiação e colimar o feixe;
- Mesa de tratamento – apenas para tornar o cenário mais real e verificar sua possível influência na radiação secundária;
- Cérebro – esfera de 10 cm de diâmetro utilizando o material disponível no Geant4, G4_BRAIN_ICRP;
- Tumor – esfera de 1 cm de diâmetro localizada no interior do cérebro, a 3 cm de profundidade no eixo x; e
- Osso – casca esférica ao redor do cérebro com 1 cm de espessura, utilizando o material disponível no Geant4, G4_BONE_COMPACT_ICRU.

A figura a seguir ilustra o modelo.

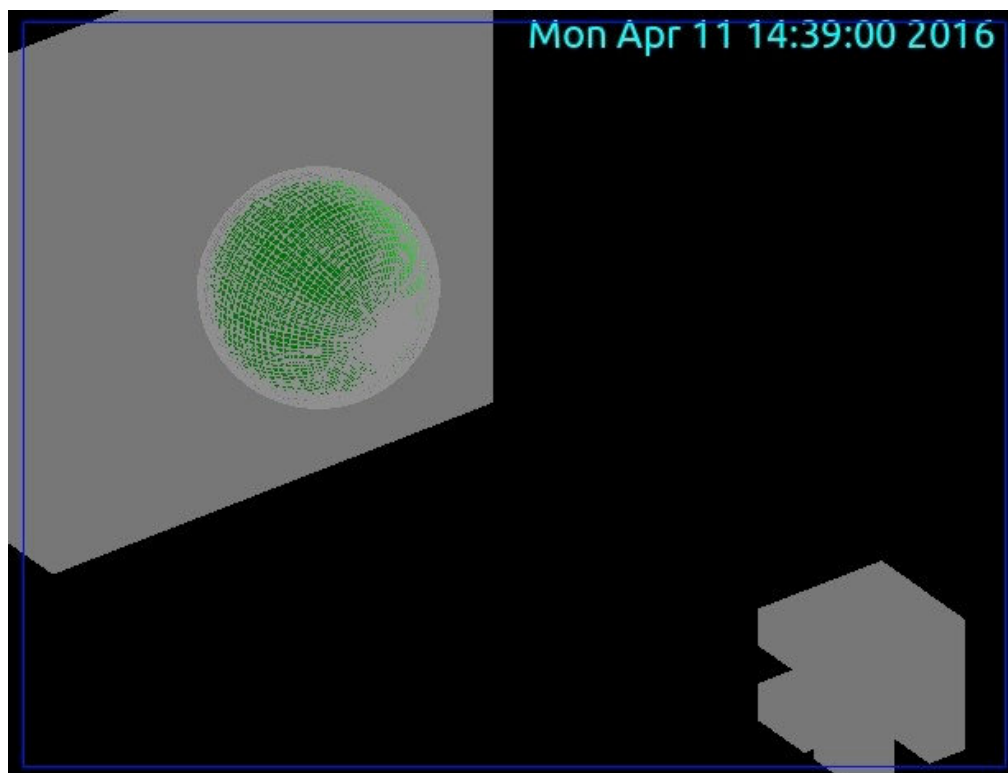


Figura 19. Ilustração do primeiro modelo criado. Na esfera, a cor verde representa o cérebro e cinza representa o osso. As outras estruturas são os colimadores e mesa de tratamento.

Esse modelo inicial, apesar de simples, foi útil para obter um resultado importante. A metodologia de simulações em radioterapia, geralmente, utiliza-se de água para simular o cérebro. Entretanto, o Geant4 possui o material específico para o cérebro. Foram feitas comparações de distribuição de dose para ambos os materiais, a fim de determinar qual seria o utilizado. Verificou-se que a distribuição de dose de um feixe prótons era ligeiramente diferente, ou seja, o pico de Bragg possui um deslocamento de alguns milímetros, da água para o cérebro. Essa diferença pode ser observada na Figura 20. Poucos milímetros de diferença, quando se utiliza prótons, podem, ou não, influenciar na simulação. Portanto, optou-se por usar o material G4_BRAIN_ICRP, tornando o modelo mais real e possivelmente diminuindo erros.

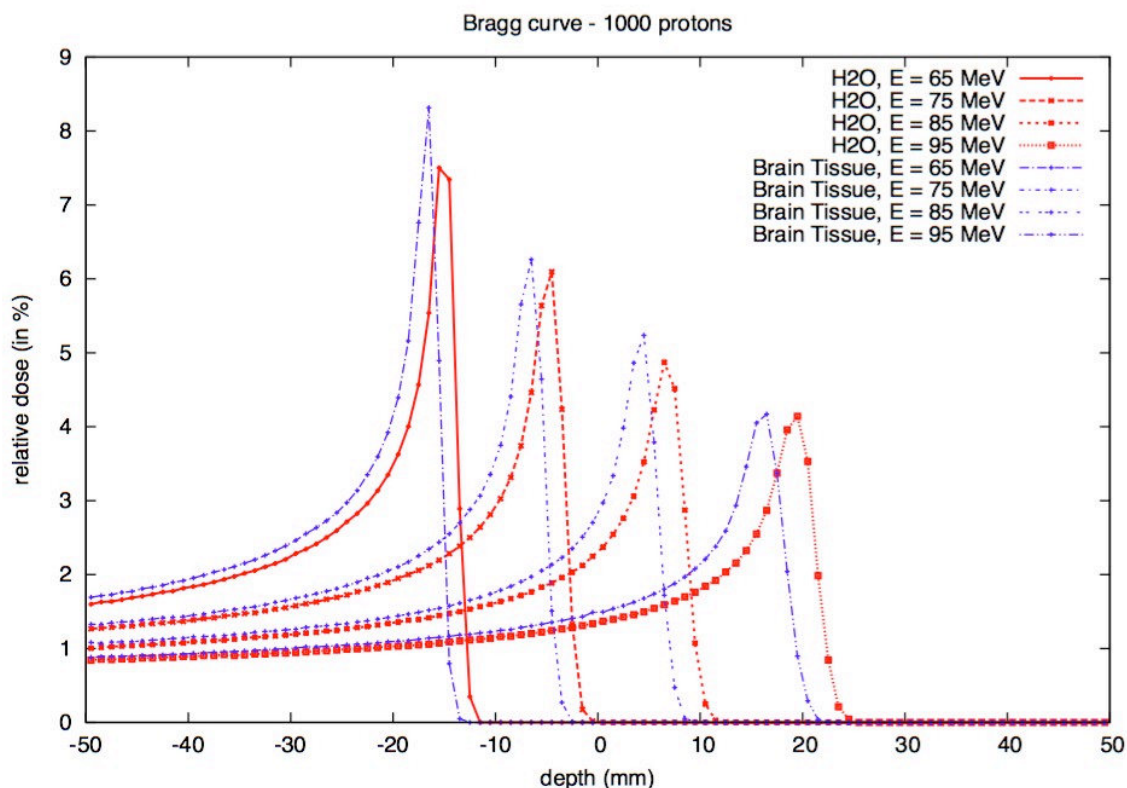


Figura 20. Distribuição de dose para feixes de prótons, de várias energias, em água e cérebro (G4_BRAIN_ICRP). Percebe-se que há diferença entre as posições dos picos para os dois materiais. Essa diferença, apesar de pouca, foi levada em consideração neste trabalho.

O próximo passo do trabalho foi aprimorar modelo do cérebro para permitir a obtenção de resultados quantitativos mais realistas. Para isso, foi construído um modelo geométrico baseado em dados extraídos de imagens de ressonância magnética nuclear. Diretamente a partir de imagens de seções coronais e sagitais do crânio foram extraídas as dimensões ao longo dos eixos principais do cérebro e seus envoltórios: o líquor, ou líquido cérebro-espinhal e caixa craniana (osso). A partir destes valores, foi construído um modelo em que as camadas concêntricas são representadas por cascas elipsoides. Assim, de dentro para fora, temos:

- Cérebro – representado pelo material G4_BRAIN_ICRP;
- Líquor – representado por água
- Osso – representado pelo material G4_BONE_COMPACT_ICRU.

As figuras a seguir mostram as imagens de MRI que serviram de referência e o modelo criado a partir delas.

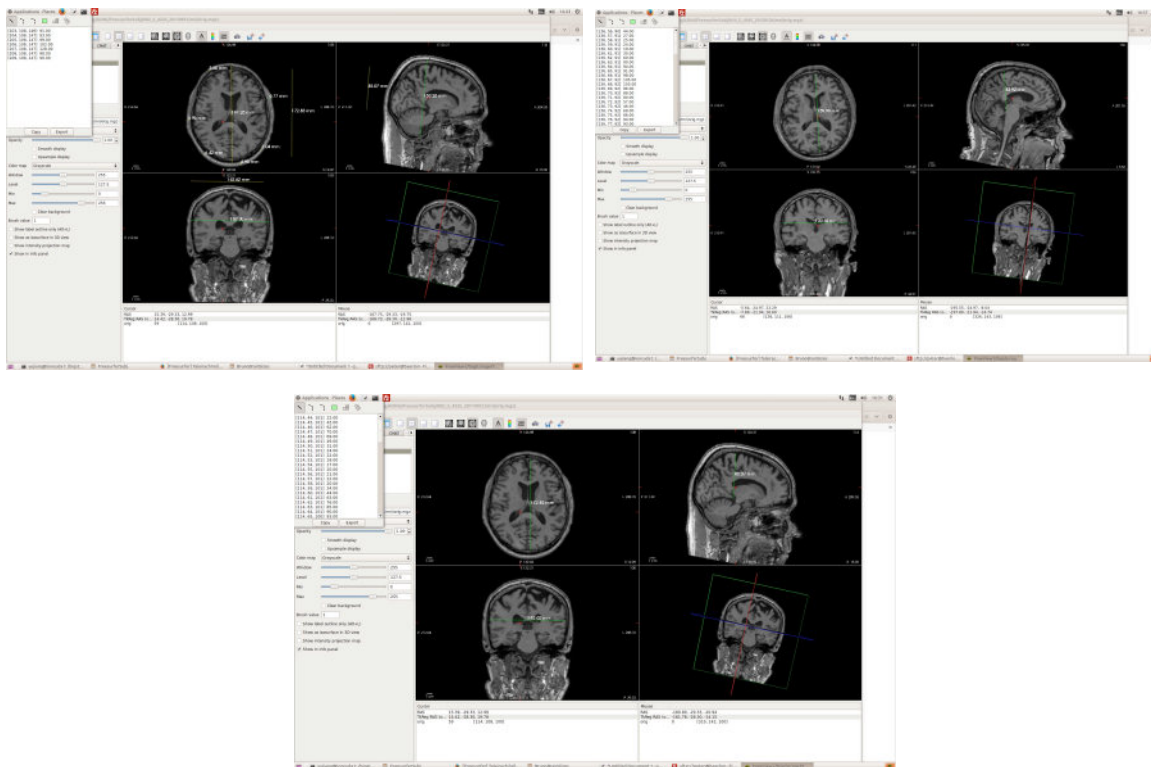


Figura 21. Imagens de MRI do cérebro de um homem sadio, de 70 anos. Suas dimensões foram usadas para a construção do modelo. [Yujiang Wang, Newcastle University. Dados do repositório do HCP (Human Conectome project)].

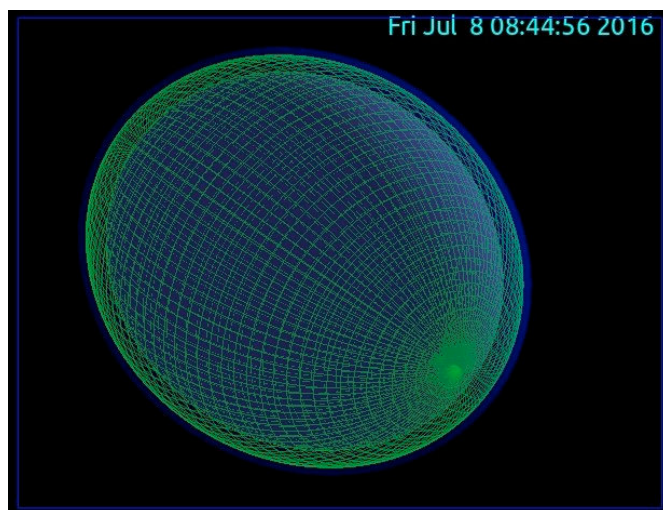


Figura 22. Modelo criado a partir das imagens anteriores. A região mais interna, em púrpura, representa o cérebro. A cor verde representa o líquido cérebro-espinhal e azul representa a caixa craniana.

O tumor foi modelado por uma esfera de 78.6 mm de diâmetro, que corresponde ao tamanho médio de um Glioblastoma^[21]. Como o cérebro é dividido em dois hemisférios quase simétricos, glioblastomas normalmente ocorrem totalmente à esquerda ou à direita do plano medial (as exceções são tumores que infiltram o corpo caloso, passando ao hemisférico colateral). Desta forma o tumor foi simulado no lado esquerdo do cortex, no lobo temporal esquerdo, a 3 cm de profundidade.

O resultado é ilustrado na figura 23 a seguir.

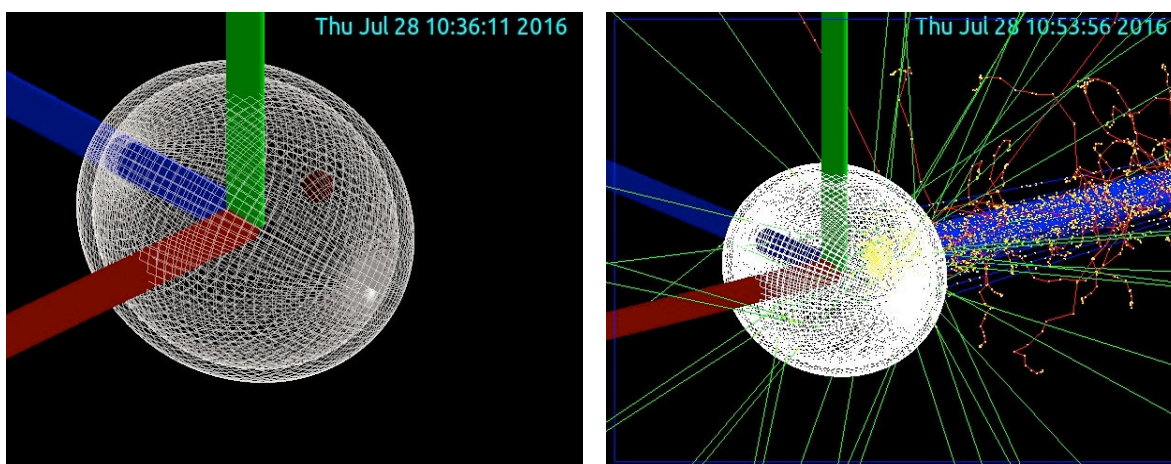


Figura 23. Modelo do tumor, indicando sua localização dentro do cérebro e a incidência da irradiação com feixe de prótons.

Com os modelos e métodos aqui apresentados já seria possível computar a dose depositada para feixes monoenergéticos. Entretanto, como já citado anteriormente, para que o pico da dose depositada pelo feixe seja largo o suficiente para cobrir todo o tumor é necessário que o feixe seja produzido pela sobreposição de feixes monoenergéticos de diferentes energias, produzindo assim um pico resultante suficientemente largo (conhecido como Spread Out Bragg Peak, ou SOBP) composto pela somatória de diversos picos adjacentes. O método utilizado em aceleradores lineares para produzir tais picos de várias energias é a utilização de um anteparo rodante em forma de disco de espessura variável, ilustrada na figura 24, que se comporta como um modelador da energia variável. Os prótons do feixe gerado, inicialmente monoenergéticos, perdem energia por um fator que depende da espessura do disco. Desta forma, ao longo de um período de rotação, teremos após o anteparo um feixe de prótons com energias (e, portanto, a profundidade dos

respectivos picos de Bragg) distribuídas ao longo de uma faixa que pode ser ajustada, de modo a cobrir exatamente tumor. No presente caso, o anteparo simulado é um disco de poliestireno, como ilustrado na figura 24, cuja espessura varia entre 0 e 1 cm. É importante notar ainda que, por possuírem energias diferentes, os diversos picos possuem não só profundidade, mas também alturas diferentes. O resultado final é ilustrado na figura 25.

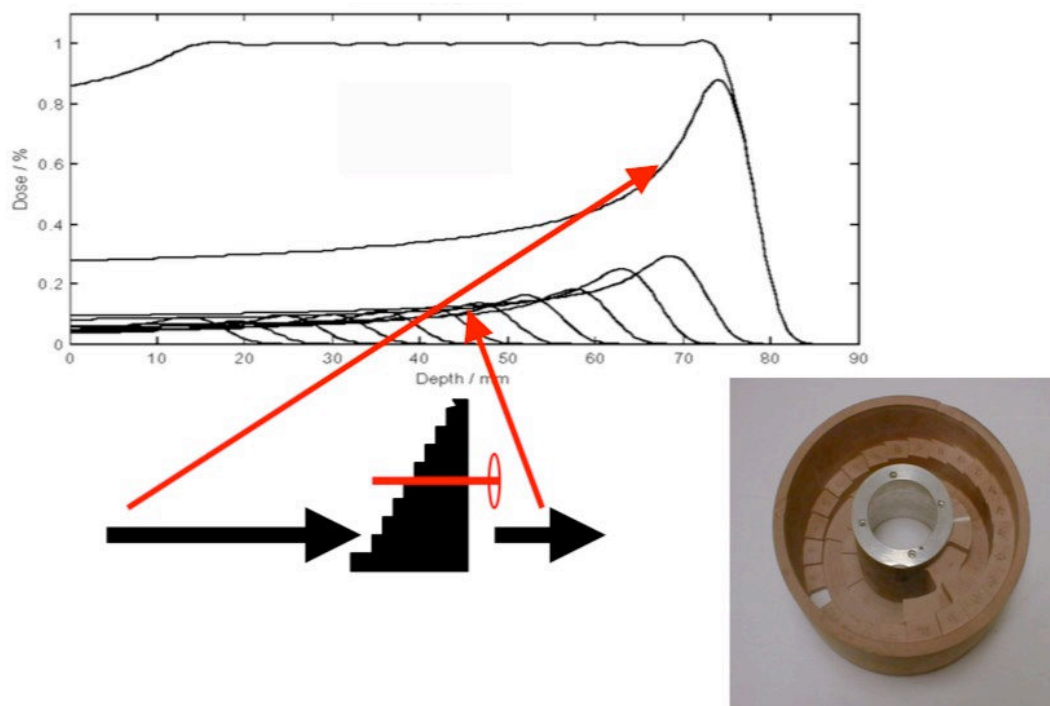


Figura 24. Funcionalidade do disco modulador com espessura variável utilizada em aceleradores de prótons para atenuar o feixe de forma variável e obter vários picos de diferentes energias. A seta mais longa indica o feixe incidente no anteparo; a mais curta indica os vários feixes transmitidos [23]

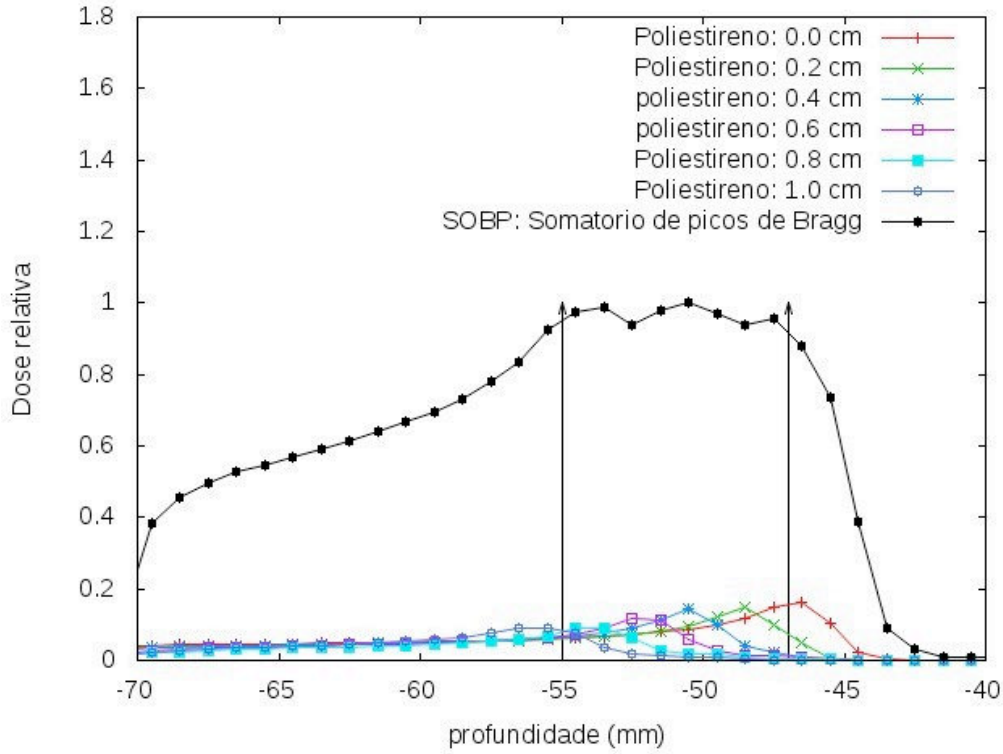


Figura 25. Distribuição de dose de picos de Bragg de várias energias desenvolvida com o Geant4, e o feixe SOBP resultado da combinação destes últimos.

A metodologia para a obtenção do SOBP foi a seguinte: Para cada um dos N incrementos de espessura do disco, o pico de Bragg correspondente ocorre na posição enumerada $j_{\max}(i)$; as espessuras são determinadas de modo que os picos sejam separados por menos que sua largura, e cubram toda a extensão do tumor. A dose depositada pelo pico i na posição j é determinada, e é representada por D_{ij} . Para se obter uma dose próxima da dose constante desejada D_0 ao longo de toda extensão do tumor, é necessário fazer um somatório da dose depositada por cada pico, multiplicada pelo fator de atenuação w_i , que fisicamente corresponde a fração angular $2\pi/\theta_i$ do disco que possui a espessura correspondente. Ou seja,

$$w_1 D_{i1} + w_2 D_{i2} + w_3 D_{i3} + \dots + w_N D_{iN} = D_{i0} \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (2.8)$$

Esse sistema de equações lineares é resolvido pelo método de Gauss-Jordan, para

obter o melhor ajuste numérico que minimize o erro $\sum_{i=1}^n (D_{i0} - D_0)^2$. Obtemos assim os valores desejados de w_j , e com isso, um feixe, conhecido como Spread Out, que deposita uma dose distribuída ao longo de um platô com a largura e altura desejadas.

4. Resultados

Como descrito na metodologia, foi criado um modelo matemático que representasse um cérebro humano, baseado em imagens de ressonância magnética. O objetivo principal era a verificação da distribuição de dose de feixes de prótons, fótons e elétrons em um tumor cerebral do tipo Glioblastoma Multifome. No entanto, vale ressaltar que este trabalho não modela a forma circular da seção reta do feixe, sendo a deposição de energia uma função unicamente da profundidade. A seguir são mostrados os resultados obtidos.

O primeiro resultado foi obtido irradiando o tumor com feixes monoenergéticos nos quais o pico de dose se localizava no centro da posição do tumor:

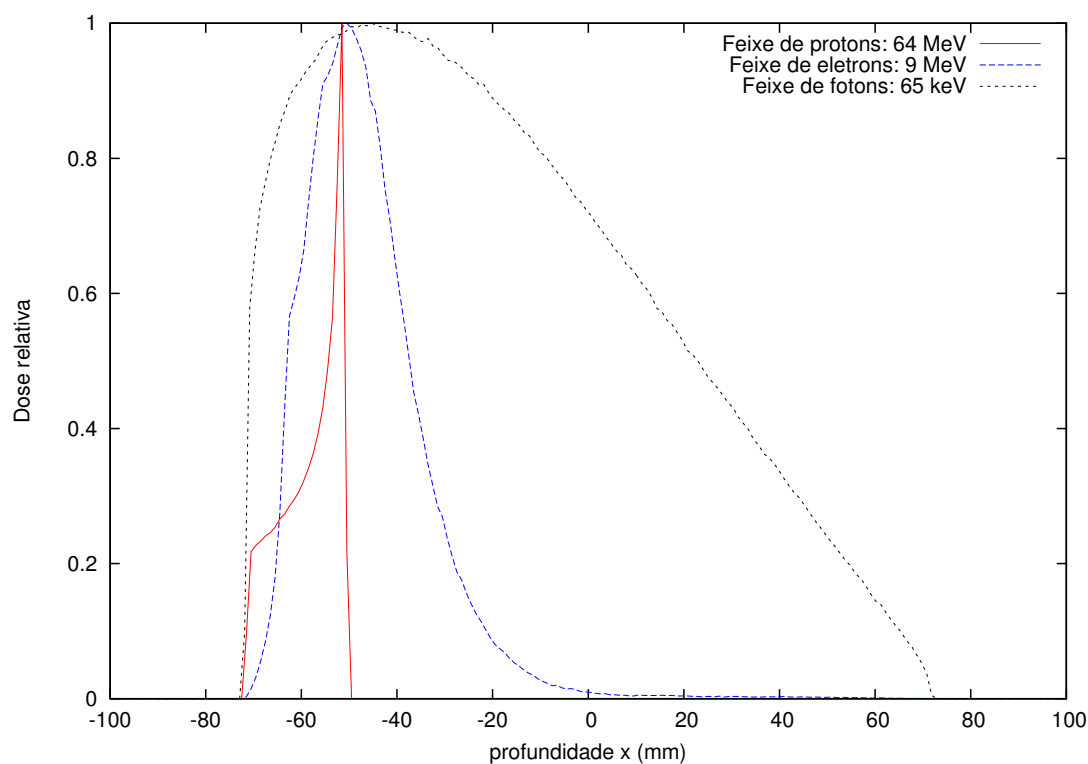


Figura 26. Comparação da distribuição de dose de feixes de prótons, fótons e elétrons monoenergéticos tendo como pico de deposição de energia, a posição do tumor.

Em seguida, simulamos o efeito de se trocar o feixe de prótons monoenergético por um SOBP, obtendo assim uma irradiação de toda a espessura do tumor e resultados mais precisos; a comparação neste caso é feita com feixes de fótons e elétrons inalterados em relação aos utilizados na etapa anterior. Finalmente, o feixe SOBP foi comparado com todo o espectro de bremsstrahlung para os fótons (Figura 28).

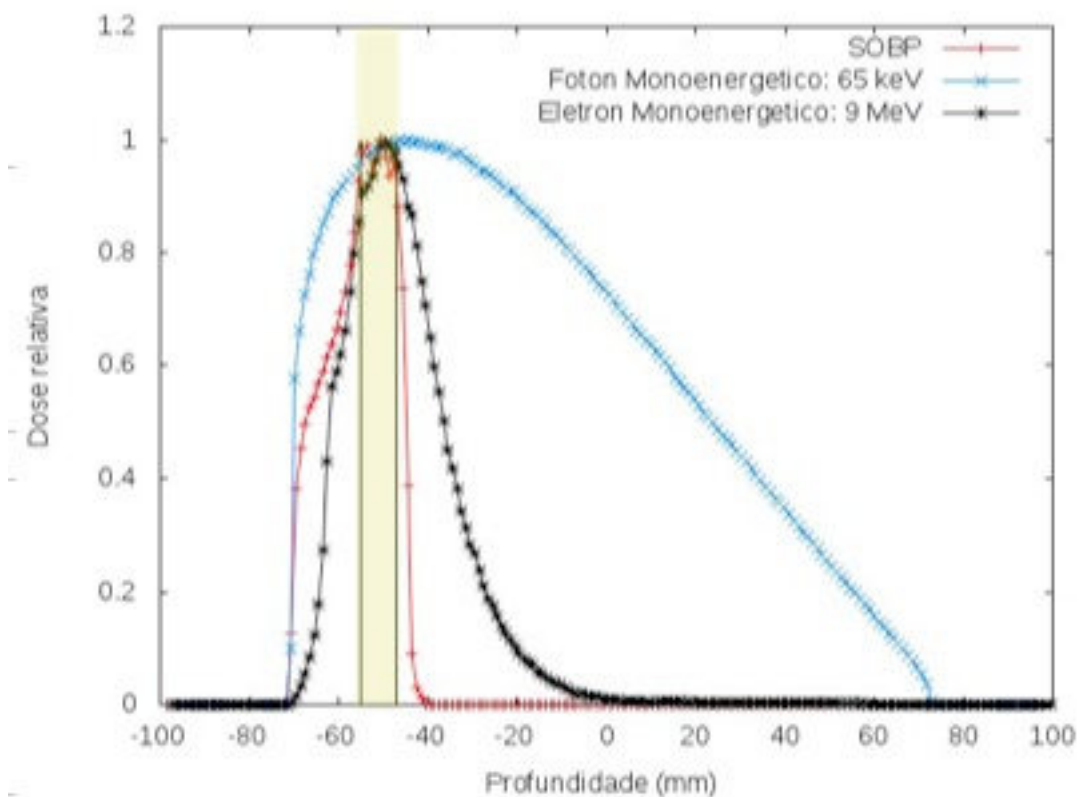


Figura 27. Comparação da distribuição de dose de feixes de prótons (SOBP), fótons e elétrons monoenergéticos tendo como pico de deposição de energia, a posição do tumor, indicada pela faixa amarela.

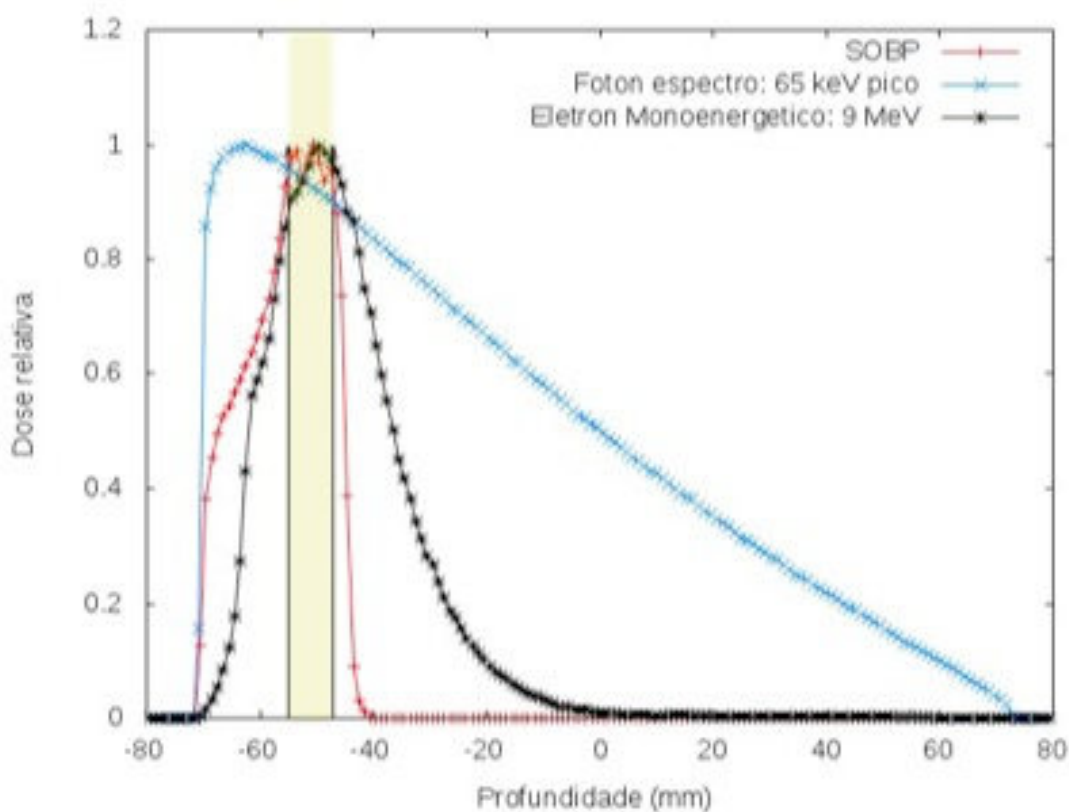


Figura 28. Comparação da distribuição de dose de feixes de prótons (SOBP), fótons utilizando todo o espectro de raio-x e elétrons tendo como pico de deposição de energia, a posição do tumor, indicada pela faixa amarela.

Finalmente, foi estudada também a produção de nêutrons secundários pelo feixe de prótons, e sua influência na dose relativa depositada no cérebro. Verificou-se que a dose depositada por 100000 prótons foi de 3.68×10^{-8} pGy. Os resultados obtidos são ilustrados pela figura a seguir.

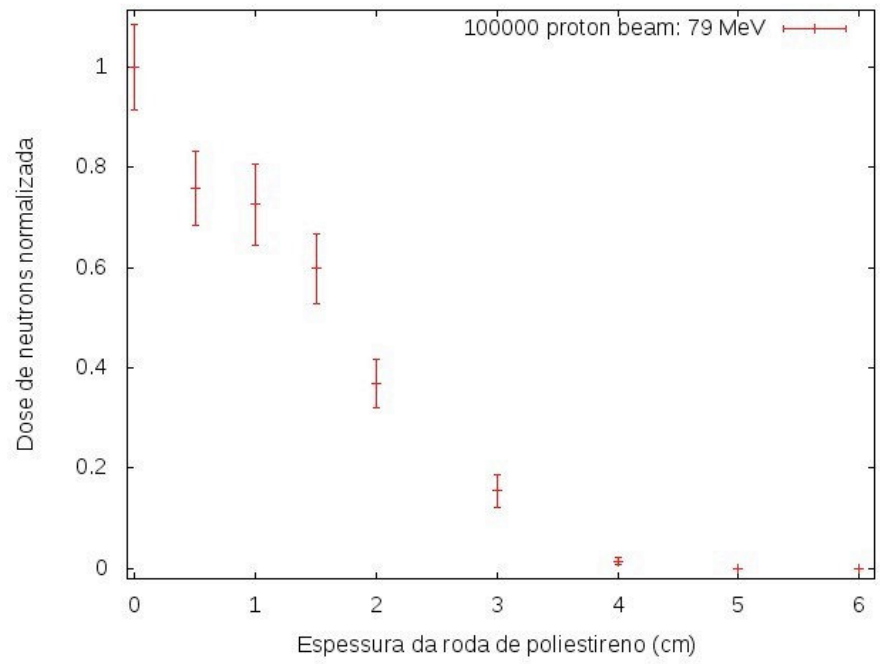


Figura 27. Dose relativa depositada no cérebro por nêutrons secundários provenientes de reações nucleares.

5. Discussões

Os resultados mostram que o feixe de prótons apresenta uma concentração maior da dose depositada no tumor, que tem sua posição e espessura ilustrados pela faixa amarela. Percebe-se também que após o tumor a dose relativa do feixe de prótons cai rapidamente, enquanto que o feixe de fótons possui um decaimento exponencial logo após a profundidade de interesse, e portanto, a dose se mantém relativamente alta por uma distância considerável do tumor. De forma análoga, para o feixe de elétrons a deposição de dose após o tumor também decai mais lentamente que para o feixe de prótons, mas mais rapidamente que para o feixe de fótons.

Esse resultado mostrou que a irradiação de um tumor do tipo Glioblastoma Multiforme com feixe de prótons, utilizando um modelo matemático baseado em imagens reais de ressonância magnética, protegeria a região posterior ao mesmo, os núcleos onde se encontram aglomerados de neurônios. Esta proteção poderia ser de crucial importância no tratamento desses tumores, acarretando em uma diminuição dos efeitos colaterais provocados pelo atingimento de regiões sadias do encéfalo e possivelmente em uma melhor qualidade de vida desses pacientes durante sua recuperação.

Incidentalmente, a posição em que foi situado o tumor na simulação, é próxima a chamada área de Broca na substância cinzenta, que é parte importante dos circuitos responsáveis pela formulação da linguagem (para indivíduos destros). Danos a esta área, comuns em procedimentos cirúrgicos para remoção de tumores, frequentemente resultam em afasia. Nota-se portanto, ao mesmo tempo a necessidade e a dificuldade de se minimizar o dano ao tecido circundante a um glioma interno, seja em terapias invasivas ou não invasivas^[25].

Em relação aos nêutrons, os resultados mostram que, apesar do feixe de prótons produzir uma quantidade considerável de nêutrons devido às reações nucleares, os mesmos depositam uma dose muito baixa (100000 prótons - 3.68×10^{-8} pGy) em comparação aos outros feixes. Ainda que essa quantidade de prótons seja pequena, fazendo uma extrapolação linear para valores maiores, tem-se que a dose depositada por 10^9 prótons, da ordem de grandeza de um feixe mais realista ^[29], é equivalente a 12.3 pGy, o que sugere que mesmo aumentando-se o número de partículas para se aproximar de um feixe terapêutico real, os nêutrons produzidos por reações nucleares, depositam uma dose baixa no cérebro. De fato, segundo referências a dose depositada pelos nêutrons criados por um feixe de prótons durante um tratamento é caracterizada como uma dose baixa ^[27], embora os feixes simulados nesta última referência não sejam exatamente comparáveis aos apresentados no presente trabalho. Porém, estes resultados são preliminares, e o passo seguinte seria a investigação do dano causado por essa dose, mesmo que baixa, uma vez que os nêutrons interagem fortemente com átomos hidrogenados, que existem em grande quantidade no corpo humano.

6. Conclusão

Para o tratamento de qualquer tumor com o uso de radiação ionizante, a situação ideal ocorreria quando somente o volume alvo fosse irradiado sem que os tecidos sadios adjacentes a ele fossem afetados. Essa situação ideal não é atingida com nenhuma das terapias disponíveis. Porém, os resultados deste trabalho mostraram que a terapia com feixe de prótons é a que mais se aproxima dessa condição. Isto se deve à formação do pico de Bragg na dose depositada por essas partículas quando as mesmas interagem com a matéria. Esse fenômeno faz com que a dose depositada após o pico, e portanto após o tumor, seja praticamente nula, evitando assim a irradiação desnecessária de estruturas sadias que se encontram após a massa tumoral. Isto torna ainda possível a utilização de doses maiores de radiação para o tratamento do tumor. No tipo de tumor estudado neste trabalho, essas características são muito relevantes. O Glioblastoma Multiforme se localiza em uma região do cérebro, a substância branca, que é próxima ou adjacente a regiões com alta densidade de somas celulares, a chamada substância cinzenta. Portanto, a irradiação desnecessária dessa região é altamente indesejável, uma vez que os seres humanos precisam dos neurônios para exercer funções cognitivas e os neurônios tem uma capacidade de multiplicação muito baixa.

Outra possível vantagem dos feixes prótons para terapia seria o uso destes para o tratamento de tumores na população pediátrica. Com o uso da radioterapia convencional, tecidos sadios são atingidos acarretando em efeitos colaterais e em possíveis aparecimentos de novos tumores a longo prazo devido a essa irradiação. Uma vez que doses mais altas possam ser utilizadas para irradiar o tumor, mantendo a proteção dos tecidos sadios adjacentes a ele, o tratamento se tornaria mais eficaz. Assim, crianças e jovens poderiam ter uma maior chance de cura da doença, além de diminuir a probabilidade de reicidiva da doença ao longo de sua vida.

Estudos clínicos são fundamentais para determinar o verdadeiro benefício da irradiação por prótons, particularmente se levarmos em conta o alto custo do tratamento dessa modalidade. Um acelerador linear utilizado em radioterapia convencional possui o

custo de 3.5 milhões de dólares, enquanto que o acelerador de prótons custa cerca de 20 milhões de dólares. Porém, o presente trabalho sugere que a terapia com feixe de prótons possa ser mais eficaz do que a radioterapia convencional e sugere que talvez valha a pena a implementação deste tipo de terapia em lugares onde ela é hoje inexistente, tais como o Brasil, visando melhores condições de tratamentos de câncer e de maior sobrevida dos pacientes.

7. Perspectivas futuras

O trabalho realizado até agora apresenta diversas limitações, em particular por utilizar uma geometria simplificada tanto para o feixe quanto para o alvo. Um modelo mais realista poderia por exemplo considerar a incidência de múltiplos feixes convergindo sobre o tumor de diferentes direções; feixes com área da seção reta diferentes de círculos e adaptadas as seções retas dos tumores, e um modelo geométrico, histológico e químico detalhado do córtex e do tumor, individualizado para cada paciente. O presente trabalho deve ser visto, portanto, como um primeiro passo em um longo caminho. Pretendemos dar seguimento a este trabalho, tornando a simulação mais precisa, elaborando um protocolo capaz de produzir no Geant4 um modelo anatômico detalhado das propriedades geométricas, físicas e químicas do cérebro, e calcular a dose depositada por um feixe de partículas direcionado para um tumor também realista. O modelo incluiria em particular a geometria das substâncias cinzenta e branca, obtida diretamente a partir de imagens de ressonância magnética, e poderia posteriormente ser adaptado para cada paciente individualmente. Tal modelo detalhado ainda é inexistente no programa de simulação utilizado e poderia trazer resultados mais precisos das regiões afetadas pela deposição de dose além de quantificar a dose em cada região e possivelmente prever os danos. Esse avanço permitiria então o uso desse modelo como um sistema de planejamento para terapia com prótons, a ser usado por físicos e médicos no planejamento do tratamento, caracterizando a grade relevância científica do mesmo. A distância entre o trabalho realizado e o almejado ainda é grande, mas as perspectivas são promissoras.

8. Referências

- [1] INCA - Instituto Nacional do Câncer. “*Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil*”. Rio de Janeiro. Disponível em <http://www.inca.gov.br>, 2010.
- [2] Torunn I Yock and Nancy J Tarbell. *Technology insight: Proton beam radiotherapy for treatment in pediatric brain tumors*. Nat Clin Pract Oncol. 2004 Dec; 1(2):97-103 DOI: 10.1038/ncponc0090
- [3] P. H. Ahn, MD, J. N. Lukens, MD, B. K. Teo, PhD, M. Kirk, MS, and A. Lin, MD, *The Use of Proton Therapy in the Treatment of Head and Neck Cancers*. Cancer J. 2014 Nov-Dec; 20(6):421-6. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000077
- [4] Attix, F. H. *Introduction to Radiological Physic and Radiation Dosimetry*. 2004 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. ISBN-13: 978-0-471-01 146-0 ISBN-10: 0-471-01 146-0. New York, 1986.
- [5] Wayne D Newhauser and Rui Zhang. *The physics of proton therapy*. Phys. Med. Biol. 60 (2015) R155–R209, March 2015. DOI:10.1088/0031-9155/60/8/R155
- [6] M.J. Berger, J.S. Coursey, M.A. Zucker and J. Chang. *Stopping-Power & Range Tables for Electrons, Protons, and Helium Ions*. NISTIR 4999. NIST, Physical Measurement Laboratory, 2005.
- [7] Smith, A. R. *Proton Therapy. Physics in Medicine Biology*. Phys. Med. Biol. 51 (2006) R491–R504, University of Texas, M D Anderson Proton Therapy Center, 2006. DOI:10.1088/0031-9155/51/13/R26
- [8] J.C. Buchsbaum, MD, PhD, AM. *Proton therapy – What is it and what can it do to help my patients?* Applied radiation oncology, 2013. Disponível em <http://appliedradiationoncology.com/>
- [9] Guide for Heavy Ion Radiotherapy. *A cancer treatment technique from Japan attracts the world’s attention*. Disponível em <http://www.hirt-japan.info/en/what/japan.html>
- [10] Suzana Herculano-Houzel. *O cérebro nosso de cada dia – descobertas recentes da neurociência*. Vieira E Lent, 2ed, 2012.

- [11] Geant4 Collaboration. *Geant4 Users Guide for Application Developers*. Version: geant4 10.2 Publication date 4 December 2015.
- [12] Agostinelli, S., Allison, J., Amako, K., *et al.* *Geant4: a simulation toolkit*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 506 (2003) 250–303. DOI:10.1016/S0168-9002(03)01368-8
- [13] MacKay, D. *Introduction to Monte Carlo Methods*. In M. Jordan, editor, *Learning in graphical models*. MIT Press, 1998. ISBN:0-262-60032-3
- [14] Bielajew, A. F. *Fundamentals of the Monte Carlo method for neutral and charged particles transport*. University of Michigan, 2001.
- [15] Prof. Raimundo Jr., *Anatomia e fisiologia do sistema nervoso*. Pontificia Universidade Católica de Goiás – Departamento de ciências aeronáuticas.
- [16] Dr. Silvia Helena Cardoso. *Neurônios: Nossa galáxia interna*. Cérebro & Mente revista eletrônica de divulgação científica em neurociência, 2003. ISSN 1414-3690
- [17] Podgorsak, E.B. *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. Technical Editor [et al.]. International Atomic Energy Agency, 2005. ISBN 92–0–107304–6
- [18] Khan, F.M. *The physics of radiation therapy*. 3th ed. Philadelphia, P.A.: Lippincott Williams / Wilkins, 2003. ISBN 0-78 17-3065-1
- [19] Johns, *Introduction to Radiological Physics of Radiology*. 4th ed. Springfield, 1983. ISBN 0-398-04669-7
- [20] Roberto Lent, *Cem bilhões de neurônios? Conceitos fundamentais de neurociência*. 2 ed. Atheneu.
- [21] Mary F. Dempsey, Barrie R. Condon, and Donald M. Hadley, *Measurement of Tumor “Size” in Recurrent Malignant Glioma: 1D, 2D, or 3D?* AJNR Am J Neuroradiol 26:770–776, April 2005.
- [22] S. Bijan Jia, et al. *Designing a range modulator wheel to spread-out the Bragg peak for a passive proton therapy facility*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 806 (2016) 101–108, August 2015.

- [23] Harald Paganetti and Thomas Bortfeld, *Proton Beam Radiotherapy - The State of the Art*, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA. Springer Verlag, Heidelberg, 2005. ISBN 3-540-00321-5
- [24] D.J.C Mackay, *Introduction to Monte Carlo Methods*, Department of Physics, Cambridge University, United Kingdom.
- [25] G.L. Davie, K.A. Hutcheson, D.A. Barringer, J.S. Weinberg & J.S. Lewin *Aphasia in patients after brain tumour resection* Aphasiology 23, 1196, 2009 <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02687030802436900>
- [26] Vicent S. Khoo, et al. *Magnetic resonance imaging (MRI): considerations and applications in radiotherapy treatment planning*, doi:10.1016/S0167-8140(96)01866-X, 1997.
- [27] Schneider U, et al. *Secondary neutron dose during proton therapy using spot scanning*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1;53(1):244-51.1997, 2002.
- [28] Zheng Y, et al. *Measurements of neutron dose equivalent for a proton therapy center using uniform scanning proton beams*, doi: 10.1118/1.4718685, 2012.
- [29] Dongxu Wang. *A critical appraisal of the clinical utility of proton therapy in oncology*, doi: 10.2147/MDER.S65594, 2015